جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الطب المخبري

العلاقة بين كولسترول المصل خارج البروتينات الشحمية عالية الكثافة "Non-HDL-C" والواصمات العصيدية الأخرى عند السوريات المصابات بالنمط الثاني من الداء السكري وغير المصابات به

Relationship of Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol to other Atherogenic Markers in Syrian Females with and without Type 2 Diabetes

بحثٌ علميٌّ مُعَدٌّ لنيل شهادة الدراسات العليا، الماجستير، في الطب المخبري

إعداد

د. ميساء حامد البري

دكتورة في الطب البشري

بإشراف

د. يوسف بركات

أستاذ م. الكيمياء الحيوية الطبية والسريرية

أعدّ في قسم الطب المخبري برئاسة

أ.د. إلهام حرفوش

جامعة دمشق 2010

الإهداء

إلى غيثو........

وعُذراً منك يا ولدي..........

2010

كلمة شكر

قبل أن أحزم أمتعتي وأتأهّب للرحيل لا يسعني إلاّ أن أتوجّه بالشكر:

إلى المكان الذي تعلّمنا فيه أبجدية الطب............ كلية الطب بجامعة دمشق

وإلى حيث ترجمنا ما تعلّمناه....................... مشفى المواساة

وأخصّ بالشكر **أستاذي المشرف الدكتور يوسف بركات**

الذي لم يبخل عليّ بعلمه، وزوّدني بكلّ ما يلزم لإنجاز بحثي هذا

كما أشكر **الأستاذة الدكتورة نجاة صنيج** و**الأستاذ الدكتور عماد أبو عسلي**

اللذين تفضّلا مشكورين بتحكيم البحث

وشكري الأخير لأخي الغالي **ماجد** على ما بذله من وقتٍ وجهد في مساعدتي ودعمي

ميساء

2010

المحتوى

قائمة الاختصارات

English Term	الاسم العربي	الاختصار
Apolipoprotein B	الصميم البروتيني B	Apo B
Body mass index	مشعر كتلة الجسم	BMI
Chylomicrons	الدقائق الكيلوسية	CM
Creatinine	الكرياتينين	Cr
C-reactive protein	البروتين الارتكاسي C	CRP
Glucose	الغلوكوز	Glu
Hip	محيط الورك	H
High-density lipoprotein	البروتينات الشحمية عالية الكثافة	HDL
Homeostasis model assessment insulin resistance	مقاومة الأنسولين	HOMA-IR
Intermediate-density lipoprotein	البروتينات الشحمية متوسطة الكثافة	IDL
Low-density lipoprotein	البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة	LDL
Non-High-Density lipoprotein cholesterol	الكوليسترول خارج البروتينات الشحمية عالية الكثافة	Non-HDL-C
Triacylglycerol	ثلاثيات أسيل الغليسرول	TAG
Total cholesterol	الكوليسترول الكلي	TC
Very low density lipoprotein	البروتينات الشحمية وضيعة الكثافة	VLDL
Waist	محيط الخصر	W

قائمة الجداول

قائمة الأشكال

الخلفية وهدف الدراسة

يُعتبر التصلب العصيدي سبباً رئيساً للمراضة والوفاة،[1] وتساهم عوامل خطورة متعددة في تشكيل العصيدة الشريانية وبالتالي إحداث أمراض القلب الوعائية.[2] ويُعتبر اضطراب شحميات الدم من تلك العوامل، وهو عاملٌ هام، حيث تتطور العصيدة الشريانية مع العمر مع تطور الطبقات الدهنية في الطبقة البطانية للأوعية.[3]

وعند مرضى النمط الثاني من الداء السكري يحدث اضطراب شحميات هام حيث تزداد ثلاثيات أسيل الغليسرول (TAG) وتنخفض البروتينات الشحمية عالية الكثافة (HDL) ويتغيّر تركيب البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة (LDL).[4] إلا إنّه مع التصلب العصيدي، سواءٌ حدث عند مريض سكري أو غير سكري، لا يمكن تجاهل تورّط البروتينات الشحمية وضيعة الكثافة (VLDL) والبروتينات الشحمية متوسطة الكثافة (IDL) بالإضافة للبروتينات الشحمية خفيضة الكثافة وطبعاً هناك البروتين الشحمي (a).[5]

وقد كان الاعتماد حتى الآن على قياس كوليسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة (LDL-C) في تقييم ومتابعة علاج مرضى التصلّب العصيدي واضطراب شحميات الدم،[6] بالإضافة إلى كوليسترول البروتينات الشحمية عالية الكثافة (HDL-C) والكوليسترول الكلّي وثلاثيات أسيل الغليسرول (TAG) كدرجة ثانية.[7] كما يستخدم أحياناً قياس المستوى المصلي للبروتين الارتكاسي –C في التقييم،[8] وبشكل أقلّ استخدام الصميم البروتيني B.[9]

أظهرت عدة دراسات كوليسترول المصل خارج البروتينات الشحمية عالية الكثافة (Non-HDL-C) كقيمة تنبؤية قويّة ومستقلّة للمراضة والوفاة في أمراض القلب الوعائية.[10–11]

تهدف الدراسة الحالية إلى البحث عن العلاقة بين كوليسترول المصل خارج البروتينات الشحمية عالية الكثافة (Non-HDL-C) وواصمات عصيدية أخرى عند السوريات المصابات بالنمط الثاني من الداء السكري وغير المصابات به، وذلك من أجل التحقق من إمكانية اعتماده كقيمة تنبؤية وهدف علاجي عند المصابات باضطراب شحميات الدم، لما لهذا الاضطراب من دور في تهديد حياتهن بالمضاعفات القلبية الوعائية.

البروتينات الشحمية

مقدمة

الشحميات مواد غير ذوابة في الماء، ولكي يتمّ نقلها في البلازما الدموية، وهي وسط مائي، يجب أن ترتبط الشحميات غير القطبية (ثلاثيات أسيل الغليسرول (TAG) triacylglycerol وإسترات الكولسترول) مع الشحميات متقابلة الزمر (amphibathic lipids) (الشحميات الفوسفورية والكولسترول الحر) والبروتينات لتشكيل البروتينات الشحمية المزوجة (القابلة للامتزاج بالماء)،[12] وبالتالي يتمكن الجسم من الاستفادة من الدهون الممتصة من الغذاء والشحميات التي يصنعها الكبد والنسيج الشحمي.[13]

البنية

يتكوّن البروتين الشحمي النموذجي من لبٍّ شحميٍّ مؤلفٍ بشكلٍ رئيسٍ من ثلاثيات أسيل الغليسرول (TAG) وإسترات الكولسترول غير القطبية، ومُحاطٍ بطبقةٍ سطحيةٍ مفردةٍ من جزيئات الشحميات الفوسفورية والكولسترول الحر متقابلة الزمر. وتكون هذه الجزيئات متوجهة بحيث تكون زمرها القطبية في مواجهة الوسط المائي الخارجي.[12] يُعرَف الجزء البروتيني من البروتين الشحمي بصميم البروتين الشحمي (Apolipoprotein)،[13] وكل بروتين شحمي له تركيب ثابت، وحيد أو متعدد الصمائم البروتينية الشحمية[14] (الشكل 1).

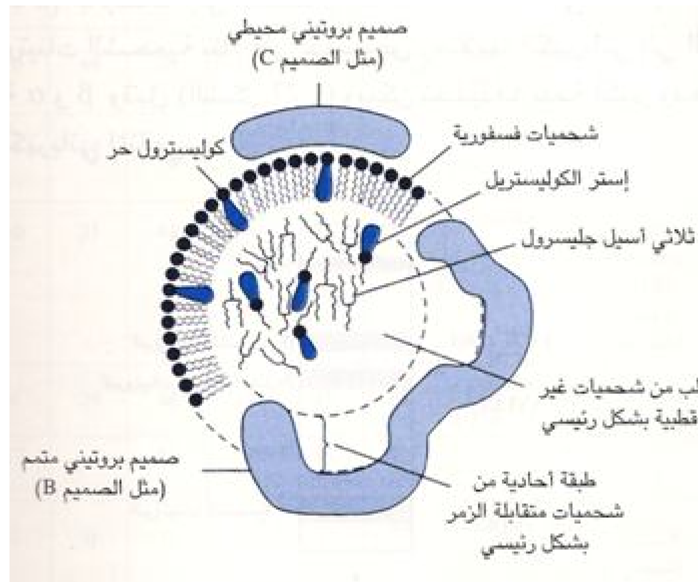
وتكون بعض صمائم البروتينات الشحمية أجزاء بنيوية صميمية لا يمكن نزعها، في حين تكون أخرى قابلة للانتقال إلى بروتينات شحمية أخرى (محيطية).[12]

التصنيف

يمكن تصنيف البروتينات الشحمية اعتماداً على حجم الجزيئات والتركيب الكيميائي وخصائص الطفو (flotation characteristics) والحركية الرحلانية (electrophoretic mobility).[14]

تمّ تحديد خمس مجموعات رئيسة من البروتينات الشحمية المهمة فيزيولوجياً وسريرياً

وهي: الدقائق الكيلوسية((chylomicrons(CM))المشتقّة من الامتصاص المعوي لشحميات الغذاء وأغلبها من ثلاثيات أسيل الغليسرول، والبروتينات الشحمية وضيعة الكثافة (very low density lipoprotein(VLDL)) التي يصنعها الكبد بهدف تصدير ثلاثيات أسيل الغيسرول،



الشكل1: البنية العامة للبروتينات الشحمية البلازمية.[12]

والبروتينات الشحمية متوسطة الكثافة ((intermediate-density lipoprotein(IDL)) التي تنتج خلال تقويض البروتينات الشحمية وضيعة الكثافة، والبروتينات الشحمية خفيضة الكثافة ((low-density lipoprotein (LDL)) أو (البروتينات الشحمية بيتا) التي تمثّل الناتج النهائي لتقويض البروتينات الشحمية وضيعة الكثافة، وأخيراًالبروتينات الشحمية عالية الكثافة(high-density lipoprotein (HDL)) أو (البروتينات الشحمية ألفا) التي تلعب دوراً في أيض كلٍّ من البروتينات الشحمية وضيعة الكثافة والكيلوسات الدقيقة فضلاً عن نقل الكولسترول.[12]

أولاً: الدقائق الكيلوسية

الدقائق الكيلوسية جسيمات كبيرة تتشكل في الأمعاء، وهي غنية جداً (85% إلى 95%) بثلاثيات أسيل الغليسرول ذات المنشأ الغذائي وفقيرة نسبياً بالكولسترول الحر والشحميات الفوسفورية وتحتوي 1% إلى 2% من وزنها بروتيناً،[14] وبسبب نسبة شحوم/ بروتين العالية فإنّ الدقائق الكيلوسية أقلُّ كثافةً من الماء وتطفو دون تنبيذ. المحتوى العالي للدقائق الكيلوسية

يسبب مظهراً حليبياً للبلازما حيث تتراكم كطبقة كريمية عندما تُترك دون تعكير لعدة ساعات.

الجدول 1: الخصائص الفيزيائية والرحلانية للأصناف الأساسية للبروتينات الشحمية.[14]

البروتين الشحمي	القطر (أنغستروم)	الكثافة (كغ/ل)	الحركية الرحلانية
الدقائق الكيلوسية	12000-750	0.95>	تبقى مكانها
البروتينات الشحمية وضيعة الكثافة	700-300	1.006-0.95	ما قبل بيتا
البروتينات الشحمية متوسطة الكثافة	-	1.019-1.006	بيتا أو ما قبل بيتا
البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة	300-180	1.063-1.019	بيتا
البروتينات الشحمية عالية الكثافة – 2	50-20	1.125-1.063	ألفا1
البروتينات الشحمية عالية الكثافة – 3	50-20	1.21-1.125	ألفا1
البروتينات الشحمية (a)	-	1.08-1.045	ما قبل بيتا

الصمائم البروتينية الموجودة في الدقائق الكيلوسية الوليدة هي B-48 وA-I وA-IV، أما الصمائم C-I وC-II وC-III وE فهي مكتسبة من بروتينات شحمية أخرى (البروتينات الشحمية عالية الكثافة (HDL)) في الدوران.[14] يوجد ليباز البروتين الشحمي في القلب والنسيج الشحمي والطحال والرئة ولب الكلية والحجاب الحاجز وغدة الثدي المرضعة وكبد الولدان،[12] ويؤدي عمله على الدقائق الكيلوسية إلى خسارة 90% تقريباً من ثلاثيات أسيل الغليسرول (TAG) وفقدان الصميم C (الذي يعود إلى البروتينات الشحمية عالية الكثافة (HDL)) ولكن يبقى الصميم E، ويكون للبروتين الشحمي الناتج، ويُدعى بقاوة الدقيقة الكيلوسية، نصف قطر الدقيقة الكيلوسية الأصلية، أما بالنسبة للتركيب المئوي فتزداد نسبتا الكولسترول الحر وإسترات الكولسترول بسبب خسارة ثلاثيات أسيل الغليسرول.[12]

ثانياً: البروتينات الشحمية وضيعة الكثافة (VLDL)

جسيمات البروتينات الشحمية وضيعة الكثافة (VLDL) أصغر من الدقائق الكيلوسية، وغنية بثلاثيات أسيل الغليسرول (TAG). ولديها نسبة شحوم/ بروتين أقل ولذا فهي تطفو بكثافة أعلى قليلاً. وهي كبيرة كفاية لتبعثر الضوء كالدقائق الكيلوسية وعند وجود كمية كبيرة من البروتينات الشحمية وضيعة الكثافة في البلاسما فإنّ الأخيرة تتعكر. ثلاثيات أسيل الغليسرول الموجودة في البروتينات الشحمية وضيعة الكثافة يصنعها الكبد من الغلوكوز (بعد الطعام) أو من الشحميات الواردة من النسيج الشحمي (صيام)، وتؤلّف نحو نصف كتلة جسيمات

البروتينات الشحمية وضيعة الكثافة.[14]

تؤلّف الشحميات الفوسفورية مع الكولسترول نحو 40% من الجسيم وأما البروتين فيشكل نحو 10% ومعظمه من الصميم B-100 وC والقليل من E. يمكن لحجم جسيمات البروتينات الشحمية وضيعة الكثافة (VLDL) أن يتراوح ضمن مدى واسع مع تنوع ملازم للتركيب الكيميائي، فالجزيئات الأكبر أغنى بثلاثيات أسيل الغليسرول والصميم C والجزيئات الأصغر أفقر بهذين المكونين،[14] ويؤدي عمل ليباز البروتين الشحمي عليها إلى تشكيل جسيمات فقيرة بثلاثيات أسيل الغليسرول ليتشكل لدينا بقاوة البروتينات الشحمية وضيعة الكثافة أو البروتينات الشحمية متوسطة الكثافة (IDL).[12]

ثالثاً: البروتينات الشحمية متوسطة الكثافة (IDL)

تسمى أيضاً بقاوة البروتينات الشحمية وضيعة الكثافة، وتحمل إسترات الكولسترول وثلاثيات أسيل الغليسرول (TAG)، وأهم الصمائم البروتينية فيها E وB-100 وC.[13]

رابعاً: البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة (LDL)

تشكل البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة (LDL) نحو 50% من كتلة البروتينات الشحمية في بلازما الإنسان. جسيماتها أصغر بكثير من جسيمات البروتينات الشحمية الغنية بثلاثيات أسيل الغليسرول (TAG)، ورغم تركيزها الكبير فإنها لا تبعثر الضوء ولا تبدل صفاوة البلاسما.

يشكّل الكولسترول، ومعظمه مؤستر، نحو نصف كتلة البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة، أما البروتين فيشكّل نحو 25% من كتلته، ومعظمه من الصميم B-100 مع أثر من الصميم C والصميم E. النوع الأصغر من البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة يحتوي على كمية أقل من الكولسترول المؤستر. توجد الكميات المتزايدة للجزيئات الصغيرة عند المرضى مع أشكال شائعة متنوعة من اضطراب شحميات الدم التي تترافق مع أمراض قلبية وعائية.[14]

خامساً: البروتينات الشحمية عالية الكثافة (HDL)

البروتينات الشحمية عالية الكثافة (HDL) هي جسيمات صغيرة تتألف من 50% بروتين (معظمه الصميم A-I وA-II وبعض من C وE) و20% كولسترول (معظمه مؤستر) و30%

شحميات فوسفورية وأثر من ثلاثيات أسيل الغليسرول (TAG).[14]

هناك شكلان من البروتينات الشحمية عالية الكثافة: البروتينات الشحمية عالية الكثافة 2 والبروتينات الشحمية عالية الكثافة 3 واللذين يختلفان بالكثافة والحجم الجزيئي والتركيب. قُسِّمت البروتينات الشحمية عالية الكثافة (HDL) إلى جسيمات تحوي الصميم A1 دون A2 وأخرى تحوي الصميمين معاً، وتمّ التقسيم بتقنيات فصل كيميائية مناعية. لقد أصبحت الوظيفة الفيزيولوجية لهذه الجسيمات والعلاقة بين المستويات المنخفضة من الجسيمات الحاوية للصميم A-I فقط والأمراض القلبية الوعائية محط اهتمام وقياساتها المخبرية ذات فائدة سريرية.[14]

سادساً: البروتين الشحمي (a)

وجد هذا البروتين الشحمي في مدى الكثافة 1,055 إلى 1,085 كغ/لتر، يتألف من 27% بروتين و65% شحوم و8% سكريات،[14] وبالتالي فإنّ له تركيب مشابه للبروتينات الشحمية خفيضة الكثافة (LDL) ولكن بسبب إضافة الصميم البروتيني (a) فهو أكبر وأكثر كثافة من جسيمات البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة (LDL).[15] الصمائم البروتينية الموجودة في البروتين الشحمي (a) هي الصمائم B-100 و a والتي ترتبط مع بعضها بروابط ثنائية السلفيد. الحركية الرحلانية للبروتين الشحمي (a) هي غالباً ما قبل بيتا ولكنها قد تكون بين البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة (LDL) والألبومين.[14]

الصميم البروتين (a) هو بروتين متعدد الأشكال[15] حيث تتنوع الأوزان الجزيئية لمختلف الأشكال من 350 كيلو دالتون إلى 700 كيلو دالتون.[14]

يتراوح تركيز البروتين الشحمي (a) عند الأسوياء من أقل من 0,05 إلى 1,90 مول/لتر أو أكثر،[14] ويتعلق تركيزه كثيراً بالعوامل الوراثية.[15]

قد توجد بروتينات شحمية أخرى في حالات خاصة منها:

البروتين الشحمي العائم B

بروتين شحمي شاذ، يتراكم في النمط الثالث من فرط البروتينات الشحمية في الدم. وهو أغنى بالكولسترول من البروتينات الشحمية وضيعة الكثافة (VLDL)، وينتج عن استقلاب شاذ للبروتينات الشحمية وضيعة الكثافة، توجد الجسيمات ضمن مدى كثافة البروتينات الشحمية وضيعة الكثافة (VLDL) لكن تهاجر في الرحلان مع أو بجوار البروتينات الشحمية خفيضة

الكثافة (LDL).[14]

الجدول 2: التركيب الكيميائي (نسب مئوية) للأصناف الأساسية للبروتينات الشحمية.[14]

البروتين الشحمي	بروتين	كولسترول	كولسترول مؤستر	ثلاثيات أسيل الغليسرول	شحميات فوسفورية
الدقائق الكيلوسية	2-1	3-1	4-2	95-80	6-3
	10-6	8-4	22-16	65-45	20-15
البروتينات الشحمية متوسطة الكثافة	متوسط بين البروتينات الشحمية وضيعة الكثافة وخفيضتها				
البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة	22-18	8-6	50-45	8-4	24-18
البروتينات الشحمية عالية الكثافة	55-45	5-3	20-12	7-2	32-26

استقلاب البروتينات الشحمية ووظائفها

يُقسم استقلاب البروتينات الشحمية إلى طريقين، داخلي وخارجي:

الطريق خارجي المنشأ: يبدأ بالامتصاص المعوي لنواتج هضم الشحميات. تتحد الحموض

الدسمة الحرة مع الغليسرول ضمن الخلايا المعوية مشكلةً ثلاثيات أسيل الغليسرول (TAG)،

كما تتم أسترة الكولسترول بواسطة إنزيم ناقلة الأسيل من أسيل التميم A إلى

الكولسترول((Acyl-CoA:cholesterol acyltransferase(ACAT) لتخليق إسترات

الكوليسترول.[16]

يتمّ تجميع ثلاثيات أسيل الغليسرول والكولسترول الحر والمؤستر والشحميات الفوسفورية

داخل الخلايا لتشكيل الدقائق الكيلوسية، والصميم الأساسي هو B-48[13] الذي يتم تخليقه بواسطة

الريباسات في الشبكة الهيولية الباطنية الخشنة وينجبل بالبروتينات الشحمية في الشبكية الهيولية الباطنية الملساء التي تُعد المقر الرئيس لتخليق ثلاثيات أسيل الغليسرول، وتعبر البروتينات الشحمية خلال جهاز غولجي حيث تتم إضافة ثمالات سكرية للبروتين الشحمي، وتتحرر الدقائق الكيلوسية من الخلايا المعوية عن طريق اندماج الحويصل الإفرازي مع الغشاء الخلوي (الاحتساء العكسي) وتمرّ إلى الأحياز بين الخلايا المعوية، لتصل في النهاية

إلى طريقها نحو الجهاز اللمفي النازح من الأمعاء،[12] ويأخذ الصمائم البروتينية CII وE بعد

دخوله الدوران من البروتينات الشحمية عالية الكثافة (HDL).[17] يسمح الصميم البروتيني B48

بارتباط الشحميات إلى الدقائق الكيلوسية إلا أنّه لا يرتبط إلى مستقبلات البروتينات الشحمية

خفيضة الكثافة (LDL)، مما يمنع تصفية الدقائق الكيلوسية من الدوران قبل أن يعمل عليها

ليباز البروتين الشحمي.[13]

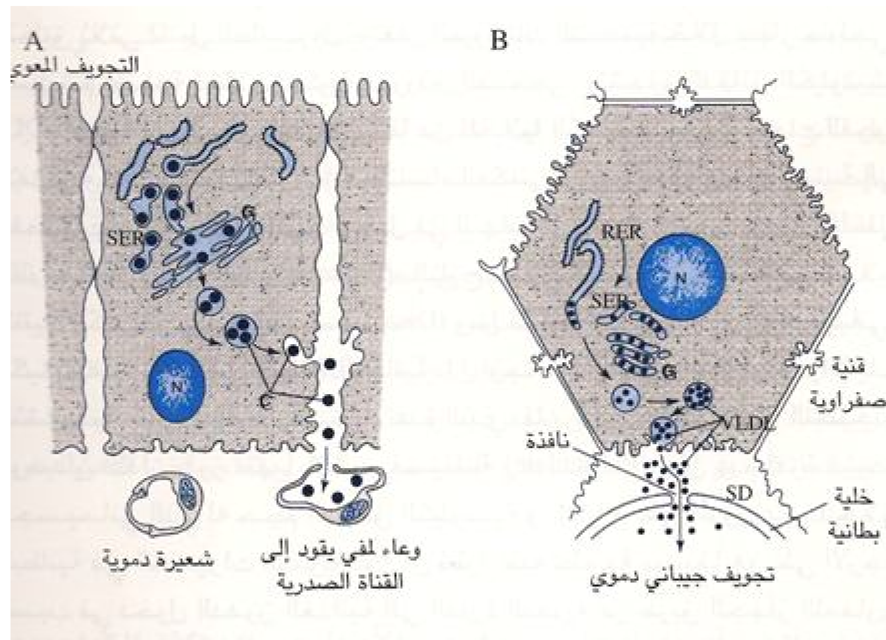
يُعتبر الصميم CII تميماً لليباز البروتين الشحمي والذي يجعل الدقائق الكيلوسية أصغر

بشكل مترقٍ وذلك بحملهة ثلاثيات أسيل الغليسرول (TAG) الموجودة في لب الدقائق الكيلوسية

وتحرير الحموض الدسمة الحرة[14] التي تستعمل كمصدر طاقة أو ُتقلب إلى ثلاثيات أسيل

غليسرول وتُخزّن في النسيج الشحمي.[17] تفقد الدقائق بهذه العملية أكثر من 95% من

كتلتها.[14]



الشكل 2: تشكل وإفراز كل من A: الدقائق الكيلوسية في الخلية المعوية وB: البروتينات الشحمية وضيعة

الكثافة (VLDL) في الخلية الكبدية. (RER: الشبكة الهيولية الباطنية الخشنة؛ SER: الشبكة الهيولية الباطنية

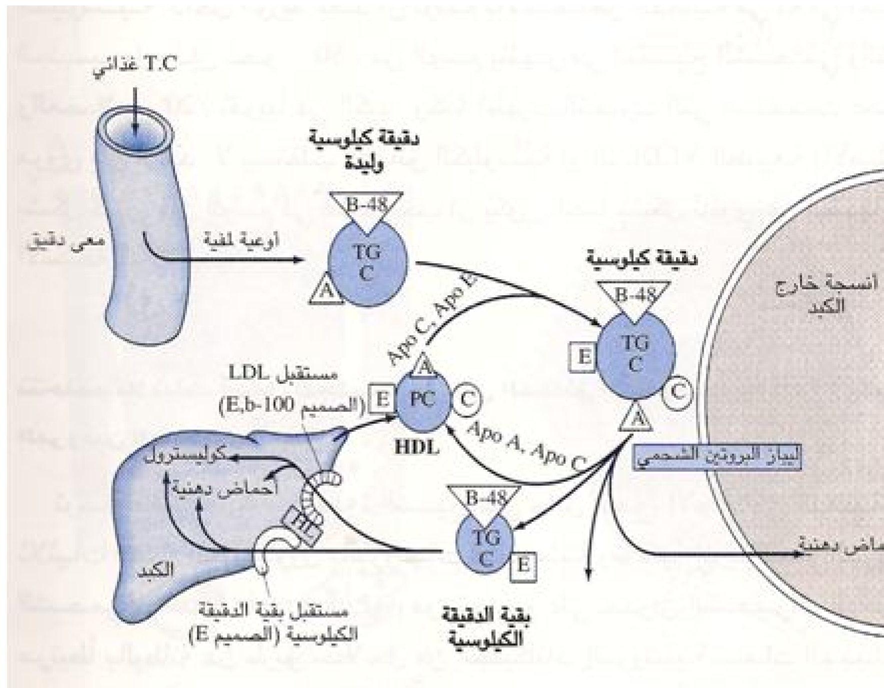
الملساء؛ G: جهاز غولجي؛ N: النواة؛ C: دقائق كيلوسية؛ VLDL: البروتينات الشحمية وضيعة الكثافة؛ E:

البطانة؛ SD: حيّز ديس Disse، الذي يحوي بلازما الدم).[12]

المنتجات النهائية لاستقلاب الدقائق الكيلوسية هي بقاوة الدقائق الكيلوسية التي تُصفّى من الدوران بواسطة مستقبلات بقاوة الدقائق الكيوسية على سطح الخلية الكبدية والتي يكون

الصميم البروتيني E شديد الألفة لها[14] (الشكل 3).

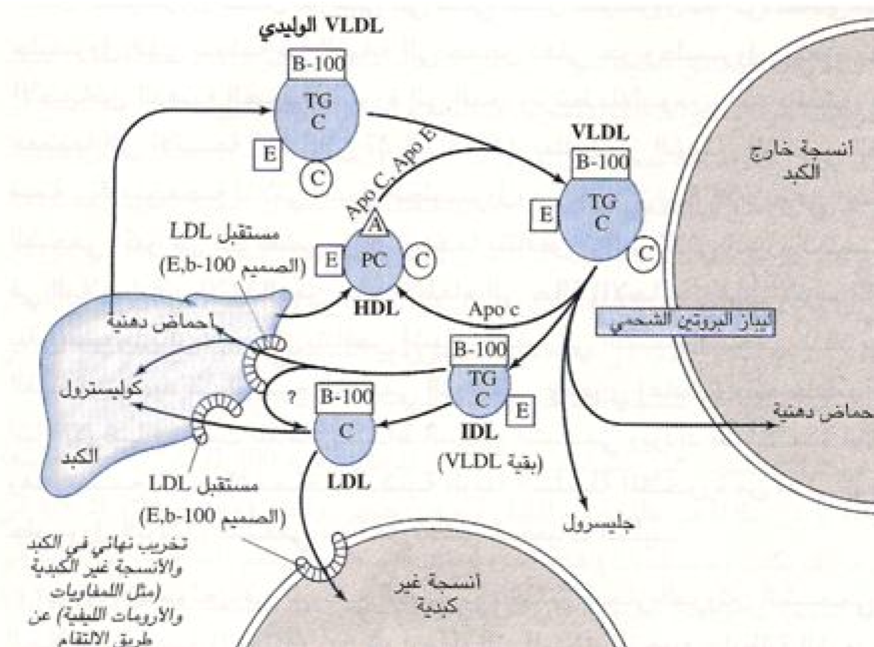
أما **الطريق داخلي المنشأ** لاستقلاب البروتينات الشحمية فيبدأ بتخليق البروتينات الشحمية وضيعة الكثافة (VLDL) في الكبد[18] (الشكل 4). البروتين الميكروزومي الناقل لثلاثيات أسيل الغليسرول (TAG) ضروريٌّ لنقل كتلة ثلاثيات أسيل الغليسرول إلى البروتينات الشحمية وضيعة الكثافة (VLDL) ولإفراز الصميم البروتيني B-100 من الكبد.[19] يشبه تخليق البروتينات الشحمية وضيعة الكثافة (VLDL) في الخلايا المتنية الكبدية تخليق الدقائق الكيلوسية في الخلايا



الشكل 3: المصير الاستقلابي للدقائق الكيلوسية. (A: صميم البروتين الشحمي A؛ B-48: صميم البروتين الشحمي B-48؛ C: صميم البروتين الشحمي C؛ E: صميم البروتين الشحمي E؛ HDL: البروتين الشحمي رفيع الكثافة؛ TG: ثلاثيات أسيل الغليسرول؛ C: الكولسترول وإستر الكولسترول؛ P: شحم فوسفوري؛ HL: ليباز كبدي).[12]

المعوية من حيث تخليق الصميم B و شكل إفرازها (الشكل 2).[12] الصمائم البروتينية الموجودة على سطح جسيمات البروتينات الشحمية وضيعة الكثافة (VLDL) تتضمن الصميم CII والذي يعمل كتميم لليباز البروتين الشحمي، والصميم CIII الذي يثبط هذا الإنزيم، والصميمان B100 وE اللذان يعملان كلجائن لمستقبلات الصمائم B وE.[20]

تتم حلمهة ثلاثيات أسيل الغليسرول (TAG) اللبية لجسيمات البروتينات الشحمية وضيعة الكثافة (VLDL) بواسطة ليباز البروتين الشحمي وخلال ذلك ينقص لب البروتينات الشحمية وضيعة الكثافة مشكلاً جسيمات **بقاوة البروتينات الشحمية وضيعة الكثافة (وتدعى أيضاً البروتينات الشحمية متوسطة الكثافة (IDL))** والتي تستنفد ثلاثيات أسيل الغليسرول بواسطة عملية مشابهة لما يحدث أثناء إنتاج بقاوة الدقائق الكيلوسية. تنتقل بعض المكونات السطحية الزائدة في جسيمات بقاوة البروتينات الشحمية وضيعة الكثافة (VLDL)، متضمنةً الشحميات الفوسفورية والكوليسترول غير المؤستر والصمائم A وC وE، إلى البروتينات الشحمية عالية الكثافة (HDL) حيث تتفاعل مع إنزيم ناقلة أسيل الليستين إلى الكولسترول



الشكل 4: المصير الاستقلابي للبروتينات الشحمية وضيعة الكثافة (VLDL) وإنتاج البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة (LDL) (A: صميم البروتين الشحمي A؛ B-100: صميم البروتين الشحمي B-100؛ C: صميم البروتين الشحمي C؛ E: صميم البروتين الشحمي E؛ HDL: البروتين الشحمي عالي الكثافة؛ TG: ثلاثيات أسيل الغليسرول؛ IDL: البروتين الشحمي متوسط الكثافة؛ C: الكولسترول وإستر الكولسترول؛ P: شحم فوسفوري).[12]

(Lecithin : cholesterol acyltransferase (LCAT)) لتشكيل الكولسترول المؤستر والليزوليستين.[14] تتم تصفية بقاوة البروتينات الشحمية وضيعة الكثافة من الدوران بواسطة الصمائم B وE أو مستقبلاتها في الكبد أو تعاد قولبتها عن طريق الليباز الكبدي لتشكيل جسيمات **البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة (LDL)**[12] (الشكل 4).

تحوي جسيمات البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة (LDL) لباً من الكولسترول المؤستر وكميات أقلّ من ثلاثيات أسيل الغليسرول كما تكون غنية بالصميم البروتيني B100، وهو اللجين الرابط لمستقبلات الصمائم B وE. تحمل البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة (LDL) معظم كولسترول الدوران وتنقله إلى الأنسجة،[14] حيث يوجد مقرّات ارتباط نوعية أو مستقبلات للبروتينات الشحمية خفيضة الكثافة، وهي مستقبلات الصمائم E وB النوعية للصميم B-100 وليس B48 وتقوم في بعض الظروف بقبط البروتينات الشحمية الغنية بالصميم E.[12]

داخل الخلية، يتجه الكولسترول المؤستر الناتج عن البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة (LDL) إلى اليحلول مع باقي الشحميات حيث تخضع للحلمهة. الكولسترول غير المؤستر الناتج يصبح جاهزاً للقيام بوظائفه، والكولسترول الزائد تعاد أسترته بواسطة أنزيم ناقلة الأسيل من

أسيل التميم A للكولسترول ويُخزن حتى الحاجة حيث يُحلمه بواسطة أنزيم هيدرولاز إستركولسترول (cholesteryl ester hydrolase)(CEH). عندما يوجد الكولسترول الخلوي بكميات كافية يثبط مستقبلات البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة (LDL) حيث يقلل عدد المستقبلات الغشائية وبالتالي قبط البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة، كما يثبط الأنزيم المحدِّد لمعدّل تخليق الكولسترول وهو مختزِلة هيدروكسي ميتل غلوتاريل التميم A مبطئاً تخليق الكولسترول.[14]

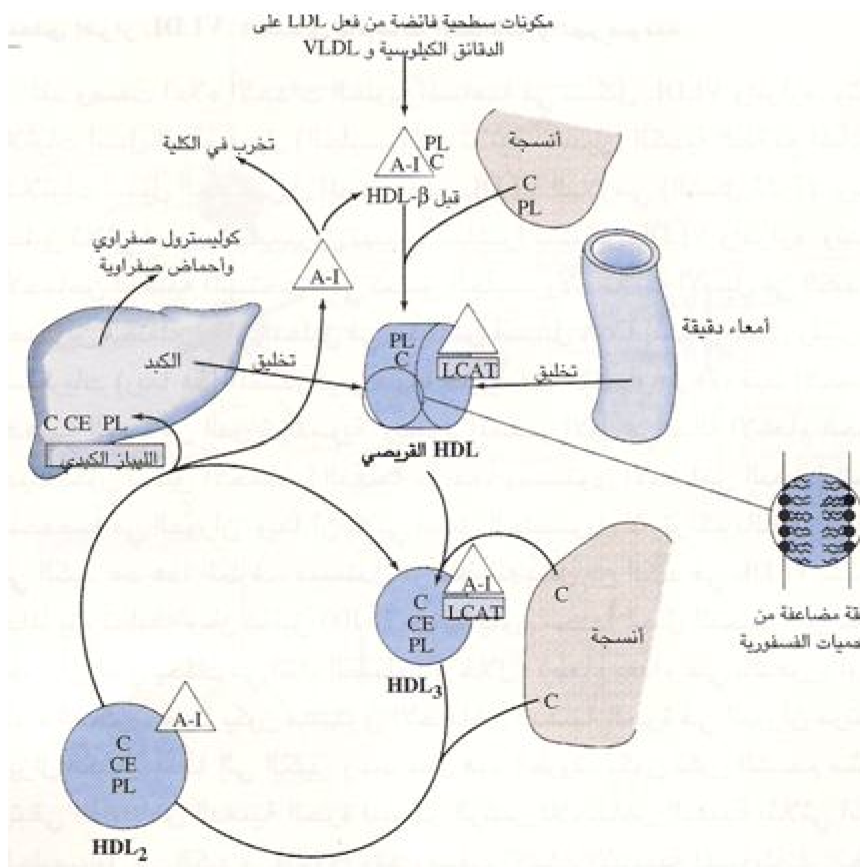
يُزال نحو ثلثي البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة (LDL) البلازمية بواسطة مستقبلات البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة الكبدية، وعلى خلاف معظم الأنسجة، والتي تستطيع استخدام الكولسترول فقط لتركيب الغشاء الخلوي أو لتخزينه ككولسترول مؤستر، فإنّ الكبد يستطيع التصرّف بالكولسترول بطرائق مختلفة، حيث يُفرز جزء منه في الصفراء على شكل حموض صفراوية، كما يعاد استعمال الكولسترول لتخليق البروتينات الشحمية وتفرز للدوران على شكل البروتينات الشحمية وضيعة الكثافة (VLDL)، أما الأنسجة المفرِزة للستيروئيد فتستخدم الكولسترول لتخليق الهرمونات الستيروئيدية.[14]

يتم تخليق **البروتينات الشحمية عالية الكثافة (HDL)** في الكبد والأمعاء على شكل جزيئة وليدة قرصية الشكل تحوي كولسترول وشحميات فوسفورية، ويعتمد تشكيلها على تخليق وتحرير الصميم البروتينيA-I.[14] تُعتبر البروتينات الشحمية عالية الكثافة (HDL) آليّة لإزالة الكولسترول الزائد من الأنسجة المحيطية ونقله إلى الكبد حيث يُعاد استعماله أو يُطرح مع الصفراء[14] (الشكل 5).

يأتي جزء من المكونات السطحية للبروتينات الشحمية عالية الكثافة (شحميات فوسفورية وكولسترول وصمائم بروتينية) من بقاوة البروتينات الشحمية وضيعة الكثافة والدقائق الكيلوسية. يتم اكتساب الكولسترول الحر من الأنسجة والبروتينات الشحمية الأخرى، حيث تحتوي جسيمات البروتينات الشحمية عالية الكثافة (HDL) الأولية على كميات قليلة نسبياً من الكولسترول، وتلعب الصمائم A-I على سطح البروتينات الشحمية عالية الكثافة دوراً هاماً في هذه العملية، يُؤستَر الكولسترول بعد ذلك بواسطة إنزيم ناقلة أسيل الليستين إلى الكولسترول (LCAT)، هذا الإنزيم البلاسمي تفعّله الصمائم A-I،[21] وتنتقل إسترات الكولسترول مباشرة إلى الكبد من البروتينات الشحمية عالية الكثافة.[14]

تسهّل البروتينات الناقلة للشحوم مثل البروتين الناقل للكولسترول المؤستر حركة إسترات الكولسترول المتولّدة حديثاً إلى البروتينات الشحمية الحاوية للصميم البروتيني B (البروتينات الشحمية وضيعة الكثافة (VLDL) والبروتينات الشحمية متوسطة الكثافة (IDL) والبروتينات

الشحمية خفيضة الكثافة (LDL))، وعندها يمكن أن يُسلَّم الكولسترول إلى النسج للتخزين أو لتخليق الستيروئيدات.[22]



الشكل 5: استقلاب البروتينات الشحمية عالية الكثافة (HDL) في عملية النقل العكسي للكولسترول. (LCAT: ناقلة أسيل ليستين الكولسترول؛ LPL: ليباز البروتين الشحمي؛ C: كولسترول؛ CE: إستر الكولسترول؛ PL: شحم فوسفوري؛ A-I: صميم البروتين الشحمي A-I).[12]

البروتين الشحمي a هو شكل خاص من البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة (LDL) ينتج عن تجميع خارج خلوي للصميم البروتيني a والبروتينات الشحمية خفيضة الكثافة (LDL)،[23] يرتبط الصميم البروتيني a بالصميم B100 على سطح البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة بواسطة جسور ثنائية الكبريت. هذه المعقدات المتشكلة من الصميمين a وB تتطلّب جسيمات من البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة بشكلٍ وتركيبٍ خاصين. تُعَدّل بنية البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة، لتركيب البروتين الشحمي a، بواسطة ناقلة أسيل الليستين إلى الكولسترول.[23]

تضم سلسلة صميم البروتين الشحمي a خمسة أجزاء،[24] أربعة منها تحوي مناطق مطابقة مع الأجزاء الرابطة للفيبرين في البلاسمينوجين، لذا فإنّ هذا التشابه البنيوي مع البلاسمينوجين يُمكِّن البروتين الشحمي a من التدخل بانحلال الفيبرين عن طريق التنافس على مستقبلات البلاسمينوجين والفيبرينوجين والفيبرين. يستطيع صميم البروتين الشحمي a أيضاً الارتباط

إلى البالعات بواسطة مستقبلات شديدة الألفة ومن المحتمل أن يكون ذلك بداية توضع البروتين الشحمي a على لويحة التصلب العصيدي.[25]

الصمائم البروتينية

هي بروتينات توجد في الطبقة الخارجية الشحمية الفوسفورية للبروتينات الشحمية، وهي هامة في الحفاظ على السلامة البنيوية وذوبانية البروتينات الشحمية، وتلعب دوراً أساسياً في التعرّف على مستقبلاتها وتنظيم إنزيمات خاصة باستقلابها.[26] وأهم هذه الصمائم :

- **الصميم البروتيني A1:** وهو الصميم البروتيني الرئيس للبروتينات الشحمية عالية الكثافة.[27]
- **الصميم البروتيني A2 :** ويدخل في تركيب البروتينات الشحمية عالية الكثافة (HDL) أيضاً وهو مفعّل لللبياز الكبدي.[27]
- **الصميم البروتيني A4:** يفعّل إنزيمات ليباز البروتين الشحمي وناقلة أسيل الليستين إلى الكولسترول.[27]
- **الصميم البروتيني A5 :** يؤثر على ثلاثيات أسيل الغليسرول (TAG) بآليات مجهولة، فمورّثة الصميم البروتيني A5 تُعتبر كواصم جيني كيميائي حيوي مُحتمل لزيادة تركيز ثلاثيات أسيل الغليسرول وكعامل خطورة لأدواء إكليلية عند الأشخاص المؤهبين.[26]
- **الصميم البروتيني B:** وهو الصميم البروتيني الرئيس للدقائق الكيلوسية والبروتينات الشحمية خفيضة الكثافة (LDL).[28] وهو نوعان:

الصميم البروتيني B100: يدخل في تركيب البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة (LDL) والبروتينات الشحمية متوسطة الكثافة (IDL) و البروتينات الشحمية وضيعة الكثافة (VLDL) والبروتين الشحمي a، وهو لجين لمستقبلات البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة (LDL) وضروري لتجميع وإفراز البروتينات الشحمية وضيعة الكثافة (VLDL).[28]

الصميم البروتيني B48: يتضمّن 48% من الصميم البروتيني B100 وهو ضروري لتجميع وإفراز الدقائق الكيلوسية ولا يرتبط بمستقبلات البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة (LDL).[28]

الصميم البروتيني B هو قياس **للعدد الإجمالي للجزيئات المولِّدة للعصيدة** ولذلك يُعتقد أنه الواصم الأفضل لتقييم خطورة الإصابة بأمراض الأوعية، وهو يُستخدم كدليل هام على كفاية العلاج بخافضات الكولسترول (الستاتينات مثلاً)، كما تُعتبر النسبة بين الصميم البروتيني B والصميم البروتيني A1 أفضل من النسبة بين الكولسترول الكلي وكولسترول البروتينات الشحمية عالية الكثافة كمشعر لخطورة الإصابة بأمراض الأوعية.[28]

- **الصميم البروتيني CI:** وهو مفعّل لناقلة أسيل الليستين إلى الكولسترول.[27]
- **الصميم البروتيني CII:** يفعّل ليباز البروتين الشحمي في الأوعية الشعرية، ليسهم في تحرير الحموض الدسمة وأحاديات أسيل الغليسيرول من الدقائق الكيلوسية ومن ثم نقلها إلى الخلايا الشحمية.[27]
- **الصميم البروتيني CIII:** يثبّط استقلاب ثلاثيات أسيل الغليسرول (TAG) البلازمي، وزيادة الصميم البروتيني CIII تؤدي إلى زيادة ثلاثيات أسيل الغليسرول في الدم.[27]
- **الصميم البروتيني D:** وهو المركب البروتيني للبروتينات الشحمية عالية الكثافة في البلازما.[28]
- **الصميم البروتيني E:** يساهم في تعرّف المستقبلات الموجودة في الكبد على البروتينات الشحمية متوسطة الكثافة (IDL) وبقاوة الدقائق الكيلوسية مؤدياً إلى تصفية هذه البروتينات الشحمية من الدوران، وهو لجين لمستقبل البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة (LDL).[29]

يوضح الجدول 3 أهمّ الصمائم البروتينية وتوزّعها في البروتينات الشحمية.

الجدول 3: الصمائم البروتينية الأساسية وتوزّعها في البروتينات الشحمية.[14]

الصميم البروتيني	الكتلة الجزيئية النسبية (كيلو دالتون)	التوضع على الصبغي	التركيز البلازمي الصيامي (ملغ/د.ل)	التوزيع(%)			
				الدقائق الكيلوسية	البروتينات الشحمية وضيعة الكثافة	البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة	البروتينات الشحمية عالية الكثافة
A1	29	11	130-90	1	–	–	90
A2	17.4	1	50-30	-	–	–	95
A4	44.5	11		+	–	–	+
B100	512.7	2	1.8-1.5	-	<10	90	–
B48	240.8	2	5>	100	–	–	–
C1	6.6	19	7-4	كثير	كثير	قليل	قليل
C2	8.9	19	8-3	كثير	كثير	قليل	قليل
C3	8.8	11	15-8	قليل	25	قليل	60
D	19	3		–	–	–	+
E	34.1	19	6-3	قليل	كثير	قليل	قليل

التصلّب العصيدي

التعريف

التصلّب العصيدي هو آفةٌ تحدث في الطبقة الداخلية للأوعية الدموية بشكل لويحة دهنية ليفية وتسبب مع الوقت انسداداً في لمعة هذه الأوعية، مؤديةً إلى اختلاطات خطيرة،[1] وتؤثر العصيدة على مناطق متعددة من الدوران فإصابتها مثلاً للأوعية الإكليلية يسبب احتشاءً في العضلة القلبية.[2] تتضمّن التظاهرات السريرية للتصلب العصيدي أمراض القلب الإكليلية والنشبة وأمراض الأوعية المحيطية.[1]

آلية الحدوث

توجد الآفة البدئية للتصلب العصيدي في بطانة الشريان، وتبدأ منذ الطفولة مع تطوّر الطبقات الدهنية،[3] فبإجراء دراسة تشريحية شملت 2876 ذكراً وأنثى بأعمار 15–34 سنة وُجد لديهم جميعاً طبقات دهنية أبهرية.[3] تحدث الآفات المتطورة من التصلب العصيدي بتكرارية أعلى مع التقدم بالعمر،[30] إذ تُصادف العصيدة الإكليلية المتطورة بنسبة 0–2% من الذكور والإناث بأعمار 15–19 وبنسبة 8–20% من الرجال والنساء بأعمار 30-40[31]. تراكم الكولسترول الباكر في الشرايين يسبب انخفاضاً في قابلية تمدد الشرايين ويحدث ذلك قبل أن تصبح تغيرات جدار الوعاء ظاهرة، ويتعلّق فقدان قابلية تمدد الشريان، والذي يزداد مع العمر، بتطور التصلب العصيدي،[31] وهو يحدث أيضاً مع تراكم الكولسترول في جدار الوعاء حتى في الأعمار الفتية.[32]

المرحلة الأولى للتصلب العصيدي نسيجياً هي وجود سماكة بؤرية بطانية مع زيادة في الخلايا العضلية الملساء.[33] هذه الخلايا العضلية الملساء، والتي من المحتمل أن تكون مشتقّة من الخلايا الجذعية المكوِّنة للدم،[34] تهاجر وتتكاثر ضمن البطانة، ويتبع ذلك تراكم رواسب دهنية داخل خلوية أو دهون خارج خلوية أو كليهما فتتولّد الطبقة الدهنية. يمكن اكتشاف ديرماتان الغليكانات البروتينية (Dermatan Proteoglycan) الصغيرة في مقاطع العصيدة الشريانية الموجودة في بطانة الشريان الإكليلي، وهي تستطيع أن تربط البروتينات الشحمية وأهمها بقاوة البروتينات الشحمية وضيعة الكثافة والبروتينات الشحمية خفيضة الكثافة (LDL) والبروتينات الشحمية عالية الكثافة (HDL) و الصميم البروتيني E.[5] تحتوي الطبقة الدهنية أيضاً

على بالعات كبيرة مع أعداد مختلفة من اللمفاويات التائية. ومع اتساع هذه الآفات تهاجر أعداد متزايدة من الخلايا العضلية الملساء ضمن البطانة. الخلايا العضلية الملساء الموجودة ضمن الجزء العميق للطبقة الدهنية حساسة للاستماتة (Apoptosis) التي تترافق مع ارتشاح أكبر للبالعات الكبيرة والبقايا الهيولية التي يمكنها أن تسبب التكلس، وقد تساهم في عبور الطبقات الدهنية إلى لويحات العصيدة الشريانية.[35] تتطوّر اللويحة الليفية من الطبقة الدهنية عن طريق تراكم نسيج ضام مع عدد متزايد من الخلايا العضلية الملساء المحمَّلة بالدهون وغالباً تجمّع دهني خارج خلوي أعمق. تُعاد توعية الآفات المتقدمة وغالباً ما تحوي مركزاً متنخّراً غنيّاً بالدهون والذي قد يتكلّس في النهاية.[30] هذا وتترافق الآفات المتقدمة مع تغيرات في تركيب الشريان الإكليلي.[36]

إمراضية التصلب العصيدي ودور البروتينات الشحمية فيها

تساهم عوامل متعددة في إمراضية التصلب العصيدي تتضمّن:

1) خلل وظيفي في البطانة

الخلل الوظيفي في البطانة المُحدث باضطراب شحميات الدم هو الخطوة البدئية في التصلّب العصيدي، فقد وُجد الخلل الوظيفي في البطانة والتفاعلية الوعائية المُضعَفة مع مرض مبكر في وعاء كبير في أشخاص بمرحلة الكهولة المبكرة دون أعراض مع قصة عائلية لداء إكليلي دون عوامل خطورة أخرى،[37] كما وجد هذا الخلل عند قرابة الدرجة الأولى لمرضى النمط الثاني من الداء السكري[5] وفي مرضى النمط الأول من الداء السكري.[38] إنّ خللاً وظيفياً في البطانة مُحدَثاً بواسطة البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة (LDL) المؤكسَدة يمكن أن يزداد سوءاً بالتدخين في حين يمكن عكسه بتصليح زيادة شحميات الدم بالحمية أو بالمعالجة الدوائية.[39]

2) اضطراب شحميات الدم: دور البروتينات الشحمية في إحداث التصلب العصيدي:

تلعب اضطرابات شحميات الدم دوراً أساسياً في تطوّر التصلب العصيدي:[40]

البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة (LDL): إنّ التراكيز البلاسمية المرتفعة للصميم البروتيني B100 الموجودة في هذه البروتينات الشحمية تستطيع أن تحرّض تطور تصلّبٍ عصيديٍّ حتى في غياب عوامل الخطورة الأخرى، ويُعتقد أنّ الحدث البدئي في التصلب العصيدي هو تثبّت هذا الصميم البروتيني تحت البطانة بواسطة تآثر متواسط بالشحنة مع البروتيوغليكان في

المادة خارج الخلوية.[41] إنّ جزيئات البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة (LDL) الصغيرة تخترق الحاجز البطاني بمقدار 1.7 ضعف اختراق جزيئات البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة (LDL) الكبيرة، هذه الجزيئات الصغيرة السالبة كهربائياً تتآثر مع البروتيوغليكان موجب الشحنة المرتبط ببطانة الشريان،[42] يسمح التثبيت المتزايد لجزيئات البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة الصغيرة في جدار الوعاء بوقت أطول للتعديل الارتكاسي الذي تقوم به الجذور الأكسجينية على الشحميات الفوسفورية والكولسترول غير المؤستر. بالإضافة لذلك فإنّ هذه الجزيئات الصغيرة تترافق مع تجمع عوامل خطورة أخرى تتضمن ارتفاع مستوى ثلاثيات أسيل الغليسرول (TAG) والبروتينات الشحمية وضيعة الكثافة (VLDL) والبروتينات الشحمية متوسطة الكثافة (IDL)، وانخفاض تركيز البروتينات الشحمية عالية الكثافة (HDL) ومقاومة الأنسولين.[43] تتراكم البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة (LDL) الدورانية أيضاً في البالعات الكبيرة الغنية بالكولسترول (الخلايا الرغوية) للويحة التصلب العصيدي،[44] كما أنّ البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة الدورانية التي لا يتم قبطها من قبل مستقبلات الصمائم E/B (البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة) تستطيع الدخول أيضاً في البالعات الكبيرة بواسطة المستقبلات الكاسحة (Scavenger Receptors) غير المنظَّمة،[45] والمستقبلات الأهم منها هي CD36 (تسمى أيضاً المستقبل الكاسح B).[46]

يتطلب القبط بواسطة هذه المستقبلات تعديلاً كيميائياً لجزيئات البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة (LDL)، قد يكون هذا التعديل إنزيمياً لا تأكسدياً أو أكسدياً،[47] وهو يسرّع تراكم الكولسترول،[48] وقد يكون ارتباطاً بالغليكوزيل وأكسدةً للسكر. يمكن أن تحدث أكسدة البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة (LDL) في أيّة خلية ضمن الشريان كالخلايا البطانية والبالعات الكبيرة أو الخلايا العضلية الملساء واللمفاويات التائية. يستطيع الفيتامين E أن يقلّل قبط البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة المؤكسدة عن طريق تقليل التعبير عن المستقبل CD36[49].

هناك ارتباط وثيق بين المستويات البلاسمية المرتفعة من البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة (LDL) المؤكسدة وأمراض القلب الإكليلية،[50] والمرضى المصابين بالمتلازمة الإكليلية الحادة لديهم مستويات أعلى من البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة (LDL) المُعدَّلة أكثر من المرضى مع أمراض قلب إكليلية ثابتة.[51] البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة المُعدَّلة هي نوع من البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة المعدّلة تأكسدياً والتي يتم إنتاجها عندما تُحدِث الأذية الإقفارية تحرراً للألدهيد الذي يحل محل بقايا الليزين في الصميم البروتيني B100[52].

يقلّل منع التعديل التأكسدي للبروتينات الشحمية من معدّل الأمراض الإكليلية الشديدة،[53]

بالإضافة لذلك فإنّ البالعات الكبيرة الغنية بالكولسترول (الخلايا الرغوية) يمكن أن تتمزق وتحرر البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة (LDL) المؤكسَدة والإنزيمات داخل خلوية والجذور الأكسجينية الحرة والتي تستطيع أن تزيد أذية جدار الوعاء.[54]

والأذية التي تصيب البطانة تعزّز بعد ذلك التصاق الصفيحات وتحرر السيتوكينات التي تحثّ على تكاثر الخلايا العضلية الملساء. وهكذا فإنّ الخلايا الرغوية وتراكم الصفيحات وتكاثر الخلايا العضلية الملساء تساهم جميعاً في تشكيل لويحة العصيدة الشريانية.[55]

هناك آلية أخرى تعزّز فيها البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة (LDL) تشكيل العصيدة الشريانية وهي زيادة النمط الأول من مستقبلات الأنجيوتنسين-II،[56] هذا التغير قد يزيد الاستجابة الوظيفية للخلايا العضلية الملساء تجاه تحفيز الأنجيوتنسين-II.[57] بالإضافة لذلك فإنّ هذا النمط من المستقبلات ينظّم تحفيز المستقبل 1 للبروتينات الشحمية خفيضة الكثافة المؤكسدة المشابه لليستين (LOX-1)، هذا المستقبل هام في عملية التصاق الوحيدات بالخلايا البطانية للشريان الإكليلي المتواسطة بالبروتينات الشحمية خفيضة الكثافة (LDL) المؤكسدة.[58] والأدوية الخافضة للكولسترول تقلّل من النمط الأول من مستقبلات الأنجيوتنسين-II وتعاكس ارتفاع الضغط الدموي الناتج عن الأنجيوتنسين-II.[57]

البروتينات الشحمية متوسطة الكثافة (IDL): أظهرت عدة دراسات أنّ تركيز البروتينات الشحمية متوسطة الكثافة المصلي هو قيمة تنبؤية لزيادة حدوث أمراض القلب الإكليلية[59] بشكلٍ مستقل عن العوامل الأخرى.[60] قد تكون هذه العلاقة قوية بشكلٍ خاص في المرضى مع مستويات طبيعية للكولسترول الكلّي والمرضى الذي لديهم نسبة البروتينات الشحمية عالية الكثافة (HDL)/البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة (LDL) مرتفعة.[61] كما تبيّن في إحدى الدراسات أنّ الأشخاص الأسوياء من ناحية شحميات الدم ولديهم مرض قلبي إكليلي والأشخاص الذين لديهم اضطراب البروتينات الشحمية بيتا (Dysbetalipoproteinemia) كان لديهم مستويات عالية من البروتينات الشحمية متوسطة الكثافة (IDL) بالمقارنة مع الشواهد، ومع ذلك فإن المستويات المتزايدة من البروتينات الشحمية متوسطة الكثافة لم تكن تُكشف عند التحري التقليدي عن الشحوم.[62] ولهذا فإن البروتينات الشحمية متوسطة الكثافة قد تكون محدداً هاماً لتطور التصلب العصيدي، فهي وبشكلٍ مشابهٍ للبروتينات الشحمية خفيضة الكثافة (LDL) تُلتقط من قبل البالعات الكبيرة وتستطيع أن تسبب تشكيل الخلايا الرغوية وأن تضعف الوظيفة المحركة للوعاء المعتمدة على البطانة في الشرايين الإكليلية.[63]

البروتينات الشحمية وضيعة الكثافة (VLDL): إنّ مساهمة زيادة ثلاثيات أسيل الغليسرول

(TAG) في خطر الإصابة الإكليلية ما تزال غير مؤكّدة.[64] فهي تميل لأن تترافق مع مستويات منخفضة للبروتينات الشحمية عالية الكثافة والتي قد تكون سبباً في أمراض القلب الإكليلية أكثر من ارتفاع ثلاثيات أسيل الغليسرول.[65] ومع ذلك فهناك حالات تكون ثلاثيات أسيل الغليسرول مولّدة للعصيدة، فجزيئات البروتينات الشحمية وضيعة الكثافة (VLDL) في المرضى الذين لديهم زيادة ثلاثيات أسيل الغلسرول تكون زائدة الصميم البروتيني E، وهذا يقود إلى تغير تركيبي في جزيئات البروتينات الشحمية وضيعة الكثافة يسهّل اتحاده مع المستقبلات الكاسحة للبالعات الكبيرة مؤدياً إلى قبط غير منظّم مشابه لما يحدث مع البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة (LDL) المؤكسَدة.[66]

يقوم ليباز البروتين الشحمي بحلمهة ثلاثيات أسيل الغليسرول (TAG) الموجود في لب الدقائق الكيلوسية والبروتينات الشحمية وضيعة الكثافة (VLDL). هناك طفرات تصيب هذا الإنزيم وتسبب ضعفاً في وظيفته وتترافق مع زيادة ثلاثيات أسيل الغليسرول البلاسمي. وتتضاعف خطورة الإصابة بالأمراض القلبية الإكليلية والأمراض الوعائية الدماغية غير القاتلة عند الإناث الحاملات لهذه الطفرة.[67]

هناك آليةٌ أخرى تحصل عند المرضى الذين لديهم زيادة في ثلاثيات أسيل غليسرول المصل والمنتجين لكميات زائدة من الصميم البروتيني B. هؤلاء المرضى لديهم نُويعٌ من البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة (LDL) أصغر وأكثر كثافة من البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة عند المرضى الذين لديهم مستوى طبيعي من ثلاثيات أسيل الغليسرول.[68] هذه الجزيئات الصغيرة والكثيفة أقلّ ألفةً لمستقبلات البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة (LDL)، وهذا يطيل نصف عمرها في الدوران، ويجعلها أكثر عرضة للتعديل التأكسدي وبالتالي القبط من قبل المستقبلات الكاسحة للبالعات الكبيرة.[69] بالإضافة لذلك فإنّ ثلاثيات أسيل الغليسرول تستطيع أن تعزّز الخثار العصيدي عن طريق زيادة قابلية التخثر ولزوجة الدم.[70]

معظم المرضى الذين لديهم مستويات مرتفعة من البروتينات الشحمية وضيعة الكثافة (VLDL) لديهم كميات زائدة من ثلاثيات أسيل الغليسرول والصميم البروتيني CIII معاً ضمن جزيئات البروتينات الشحمية وضيعة الكثافة وسيرد لاحقاً تأثير زيادتها.[70]

البروتينات الشحمية عالية الكثافة (HDL): تملك البروتينات الشحمية عالية الكثافة خواصاً مضادةً للتصلب العصيدي تتضمّن نقلاً عكسياً للكولسترول، وخواصاً مضادةً للأكسدة وحماية ضد الخثار وصيانة لعمل البطانة وصيانة للزوجة الدم المنخفضة.[71] ينتج عن ذلك علاقة عكسية بين مستويات البروتينات الشحمية عالية الكثافة البلازمية وخطورة الإصابة القلبية

الوعائية، فالقيم الأعلى من 75 مغ/د.ل (1,9 ممول/ل) تترافق مع إطالة العمر.[72] إنّ النقل العكسي للكولسترول هو العملية التي تتم من خلالها إزالة الكولسترول الزائد من الخلايا ولويحات التصلب العصيدي.[73]

الطفرات التي تصيب الصميم البروتيني A1 تقود إلى مستويات بلاسمية منخفضة من هذا الصميم ومن البروتينات الشحمية عالية الكثافة (HDL) وبالتالي تزيد خطورة حدوث التصلب العصيدي.[73]

تنشأ الخواص المضادة للأكسدة للبروتينات الشحمية عالية الكثافة جزئياً عن فعالية الإنزيمات المرافقة لها مثل بارا أوكسوناز (para oxonase)، حيث يثبط هذا الإنزيم أكسدة البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة (LDL) في الزجاج، والخبن الجيني للبارا أوكسوناز يترافق مع زيادة قابلية البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة للأكسدة في الحياة.[74] هناك دليلان يدعمان الدور المضاد للأكسدة لهذه الإنزيمات عند الإنسان: أولهما؛ أنّ جزيئات البروتينات الشحمية عالية الكثافة (HDL) الصغيرة تعطي فعالية مضادة للأكسدة أكثر من الجزيئات الكبيرة بسبب الارتباط القوي للبارا أوكسوناز معها.[75] ثانيهما؛ الفعالية العالية للبارا أوكسوناز المترافقة مع انتشار أقل لأمراض القلب والأوعية.[74]

البروتينات الشحمية عالية الكثافة والصميم AI يثبطان أيضاً فعاليات التخثر المحرَّضة بالكالسيوم[70] وبالتالي يقللان من تشكّل الخثرة.

ثلاثيات أسيل الغليسرول (TAG) والصميم البروتيني CIII: يترافق الارتفاع في ثلاثيات أسيل غليسرول المصل مع زيادة خطر الإصابة بالتصلب العصيدي،[76] بالإضافة إلى ذلك ارتفاع مستوى الصميم CIII مرتبطٌ بهذا وقد يكون مسبباً لزيادة ثلاثيات أسيل غليسرول المصل.[76] الزيادة في الصميم CIII على سطح البروتينات الشحمية (البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة (LDL) والبروتينات الشحمية وضيعة الكثافة (VLDL)) قد يساهم في التصلب العصيدي بثلاث آليات على الأقل:

أولاً: تأخير تحلل الشحميات في البروتينات الشحمية وضيعة الكثافة (VLDL) وتثبيط قبطها وتصفيتها من البلازما.[77]

ثانياً: ازدياد الالتهاب الشرياني من خلال التأثير على الوحيدات المحيطية والخلايا البطانية.[76]

ثالثاً: التداخل مع عمل أكسيد النتريت الطبيعي في الخلايا البطانية.[78]

البروتين الشحمي (a): هناك عدة آليات لمساهمته في إحداث التصلب العصيدي: منها تثبيط تحويل البلاسمينوجين إلى بلاسمين وبالتالي تعزيز تشكل الخثرة،[79] وأيضاً قلة البلاسمين قد تمنع تفعيل عامل النمو المحوّل B الذي يعمل كمثبط لتكاثر الخلايا العضلية الملساء الوعائية.[80]

إنّ إمداد البروتين الشحمي (a) جدار الوعاء بالوحيدات وتعزيز ارتباطها قد يقود لتشكيل الخلايا الرغوية وتوضع البروتين الشحمي (a) في لويحة التصلب العصيدي،[25] بالإضافة لذلك فإنّ البروتين الشحمي (a) قد يعزّز قابلية البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة (LDL) للتعديل التأكسدي.[51]

3) الالتهاب

لوحظ دور الالتهاب منذ بداية وضع نظريات التصلب العصيدي.[81] ويتضمّن كلا الطريقين الخلطي والخلوي.[82]

تحرِّر البالعات الكبيرة التي تحوّلت بتأثير البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة (LDL) المؤكسدة عدة عوامل التهابية وسيتوكينات وعوامل نمو.[83] ومن الجزيئات المتهمة البروتين الجاذب للوحيدات β 1–(MCP) وجزيء الالتصاق داخل الخلوي 1–(ICAM)[84] ولجين CD40 الذواب وإنترلوكينات منها IL8 وIL3 وIL1 وIL18[85] وعامل نخر الورم ألفا[86] والعامل المنبّه لمستعمرات البالعات الكبيرة والمحببات.[87]

قد يكون أفضل دليل لدعم أهمية الالتهاب في إمراضية التصلب العصيدي هو ملاحظة ازدياد أو انخفاض الواصمات الالتهابية الجهازية بشكل مرافق مباشرة لخطورة التصلب العصيدي.[81]

4) البروتين الارتكاسي C (CRP):

أثبتت التجارب والأدلّة السريرية المتزايدة منذ عام 1990 أنّ العمليات الالتهابية مساهم مهم في حدثية التصلب العصيدي، واستناداً إلى ذلك فقد درست الواصمات البروتينية للالتهاب كمشعرات غير غازية للتصلب العصيدي الخفي عند أشخاص أصحاء ظاهرياً وللحدثيّات الحديثة في مرض التصلب العصيدي المُثبت. وأكثر هذه الواصمات دراسةً في الأمراض القلبية الوعائية هو البروتين الارتكاسي C.[88]

البروتين الارتكاسي C هو أحد بروتينات الطور الحاد التي ينتجها الكبد بشكلٍ رئيس

بتحريضٍ من بعض السيتوكينات مثل الإنترلوكين 6 (IL-6) وعامل نخر الورم ألفا.[89]

إنّ مشاركة الخلايا والمتواسطات الالتهابية في التصلب العصيدي وتمزيق اللويحة مثبتة،[90] فقد وجد البروتين الارتكاسي C في آفة التصلب العصيدي حيث يرتبط مع البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة (LDL) وبالتالي يسمح بقبطها من قبل البالعات الكبيرة دون تعديل.[91] كما يعزّز البروتين الارتكاسي C تعبير جزيئات الالتصاق وإنتاج البروتين الجاذب للوحيدات 1-(MCP) في الخلايا البطانية، هذه التأثيرات تدعم الاستجابة الالتهابية الموضعية ضمن اللويحة العصيدية.[92]

تترافق استجابة الطور الحاد مع التصلب العصيدي وتعكس خطورة تمزّق اللويحة العصيدية. من ناحية أخرى فإنّ استجابة الطور الحاد لا تتحرّض بهجمة خناق عابرة لوحدها،[93] إلا أنّ البروتين الارتكاسي C يترافق مع خطورة حوادث حادة مستقبلية عند مرضى الخناق المستقر.[94]

كما يُعتبر البروتين الارتكاسي C قيمة تنبؤية لتطوّر وارتفاع الضغط الشرياني الذي يُعتبر عامل خطورة للتصلّب العصيدي،[95] حيث افتُرض وجود دور للالتهاب في إمراضية ارتفاع الضغط الشرياني، هذا الترابط يتعلّق جزئياً بترافق المستوى المصلي للبروتين الارتكاسي C والمتلازمة الاستقلابية،[96] ومن المحتمل أيضاً أنّ البروتين الارتكاسي C يساهم مباشرةً في إنقاص تخليق أكسيد النتريت في خلايا البطانة مؤدياً إلى ازدياد المقاومة الوعائية.[97]

5) السيتوكينات:

تلعب السيتوكينات دوراً هاماً في إمراضية التصلب العصيدي،[85] حيث يتم تحفيز تحرر السيتوكينات قبل الالتهابية من قِبَل البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة (LDL) المُعدّلة مثل الإنترلوكين-1 وعامل نخر الورم.[98]

وهناك عوامل أخرى تساهم في إمراضية التصلب العصيدي يُذكر منها:[1]

6) **تفعيل الكريات البيض.**

7) عوامل نسيجية.

8) انجوتنسين II.

9) جزيئات الالتصاق.

10) أضداد أضداد البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة (LDL) المؤكسَدة.

11) الأمراض المُعدية.

عوامل خطورة أخرى ذات أهمية خاصة للتصلب العصيدي: ومنها:

1. **ارتفاع الضغط الشرياني:** وهو عامل خطورة هام للأمراض القلبية الوعائية المتقدمة.[99]
2. **الداء السكري:** وهو مجموعة من الاضطرابات الاستقلابية التي تتشارك بالنمط الظاهري وهو فرط سكر الدم،[2] ويستمر هذا الداء ليكون مسبباً أساسياً للمراضة والوفاة لما يسببه من آفات أهمها الأمراض القلبية الوعائية.
3. **البدانة:** وتُعتبر عامل خطر مستقل للأمراض القلبية الوعائية.[100]
4. **مقاومة الأنسولين.**

وفيما يلي بعض النقاط المهمة عن بعضها والمتعلّقة بالبحث:

الداء السكري

تصنيف الداء السكري:

يُصنّف الداء السكري (بحسب الجمعية الأمريكية للداء السكري (ADA)) كما يلي:[2]

1) النمط الأول: وفيه تكون الخلايا B في البنكرياس مخرّبة حيث يحدث عوز مطلق للأنسولين.
2) النمط الثاني: وهو النمط الأشيع من أنماط الداء السكري ويتراوح ما بين مقاومة للأنسولين بشكلٍ أساسي مع عوز أنسولين نسبي أو خلل بإنتاج الأنسولين مع مقاومة للأنسولين،[2] وهناك العديد من مرضى النمط الثاني يخسرون وظيفة الخلايا B في البنكرياس مع الوقت ويحتاجون الأنسولين لضبط السكر وعند ذلك يصعب تفريقهم عن مرضى النمط الأول لذا فالحاجة للأنسولين لا تميز بين النمطين.[101]
3) أنماط خاصة للداء السكري أهمها:
   1. طفرة تسبب خللاً بالخلايا B.
   2. خلل وراثي في عمل الأنسولين.
   3. أمراض تصيب البنكرياس.
   4. آفات الغدد الصم الأخرى كضخامة النهايات وكوشينغ.

5. دوائي أو كيماوي السبب.
6. أخماج.
7. أسباب مناعية.
8. متلازمات وراثية مثل داون وكلاينفلتر.

4) الداء السكري الحملي.

الاختلاطات:[2]

أ) حادة: وهي:

1. الحماض الكيتوني السكري: ويشاهد بشكل أساسي عند الأشخاص المصابين بالنمط الأول للداء السكري.
2. متلازمة فرط الأسمولية غير الكيتونية: ويشاهد عند الأشخاص المصابين بالنمط الثاني للداء السكري.

ب) مزمنة:

1. أدواء الأوعية الصغيرة:
   a. إصابة العين: اعتلال الشبكية أو وذمة اللطخة الصفراء أو الساد أو الزرق.
   b. اعتلال الأعصاب: الحسية والحركية والذاتية.
   c. اعتلال الكلية.
2. أدواء الأوعية الكبيرة:
   a. أدواء الشرايين الإكليلية.
   b. أدواء الأوعية المحيطية.
   c. أدواء الأوعية الدماغية.
3. أدواء أخرى:
   a. إصابة معدية معوية.
   b. إصابة بولية تناسلية.
   c. اعتلالات الجلد.

الداء السكري والأمراض القلبية الوعائية

أثبتت الدراسات أنّ ثلثا مرضى السكري إلى ثلاثة أرباعهم سيموتون أخيراً بأمراض القلب

الوعائية، وقد أصبح الداء السكري مسبباً أساسياً لها بسبب انتشاره.[102]

يُصاب مرضى السكري بانخفاض في البروتينات الشحمية عالية الكثافة (HDL)،[4] وتسارع في تحلل الشحميات من النسيج الشحمي مما يؤدي إلى زيادة ثلاثيات أسيل الغليسرول (TAG).[12] كما تزداد البروتينات الشحمية الغنية بها (البروتينات الشحمية وضيعة الكثافة (VLDL) والبروتينات الشحمية متوسطة الكثافة (IDL)) والبروتينات الشحمية خفيضة الكثافة (LDL) المُعدّلة،[4] ويُعزى تسارع التصلّب العصيدي إلى هذا التأثير الأيضي؛[12] وعند مرضى النمط الثاني من الداء السكري متلازمة مقاومة الأنسولين والتي تتفاقم بوجود المرض الكلوي، ومرضى السكري الذين لديهم مرض كلوي يصابون بمعدل أعلى بأمراض القلب الوعائية.[4] كما يترافق الداء السكري مع اضطرابات في التخثر وزيادة في الالتهاب.[4] وقد ورد سابقاً دور كلٍّ من هذه العوامل في إحداث التصلب العصيدي.

مقاومة الأنسولين

هي حالة يترافق فيها إعطاء تركيز من الأنسولين مع استجابة تحت سوية للغلوكوز،[103] وقد تكون المقاومة للأنسولين داخلي المنشأ أو الأنسولين خارجي المنشأ.

مقاومة الأنسولين داخلي المنشأ: وتعرف بأنها وجود تركيز عالٍ من الأنسولين المصلي مرافق لتركيز طبيعي أو عالٍ لغلوكوز الدم، ولإثبات التشخيص من الضروري تحديد أن الفعالية الحيوية للأنسولين طبيعية.[104]

مقاومة الأنسولين خارجي المنشأ: وهي استجابة ناقصة للأنسولين خارجي المنشأ عند مرض السكري المعالجين بالأنسولين الذين يحتاجون جرعات عالية لمنع ارتفاع سكر الدم.[105]

تُتهم البدانة، وخاصة البدانة البطنية، بأنها تترافق مع مقاومة لتأثير الأنسولين على الغلوكوز المحيطي واستخدام الحموض الدسمة، وهذا غالباً ما يقود إلى النمط الثاني من الداء السكري.[106] وفي حالة مقاومة الأنسولين فإنّ ارتفاع أنسولين وغلوكوز الدم وسيتوكينات الخلايا الشحمية يؤدي إلى خلل في وظيفة بطانة الأوعية واضطراب شحميات وارتفاع ضغط الدم والتهاب أوعية، حيث تترافق مقاومة الأنسولين مع زيادة البروتين الارتكاسي-C وانترلوكين-6 ومثبط مفعّل البلاسمينوجين-1،[107] وهذا يمكن أن يحدث عند الأشخاص الذين

لديهم بدانة بطنية حتى في حال كان الوزن الكلي عندهم طبيعي،[108] وكلّ من ذلك هو مسبّب للتصلّب العصيدي وبالتالي أمراض القلب الوعائية،[107] واضطراب الشحميات الحاصل يتضمن ارتفاعاً في ثلاثيات أسيل الغليسرول (TAG) وانخفاضاً في البروتينات الشحمية عالية الكثافة (HDL).[109]

البدانة

تعريف

البدانة هي زيادة النسيج الدهني،[110] ويجب تمييزها عن زيادة الوزن التي هي زيادة وزن الجسم فالأشخاص الذين لديهم كتلة عضلية كبيرة لديهم زيادة وزن دون نسيج دهني وهذه ليست بدانة.[2]

التشخيص

يُعتبر مؤشر كتلة الجسم (BMI) مقياساً مقبولاً للبدانة،[111] ويُحسب بقسمة الوزن مأخوذاً بالكيلوغرام على مربع الطول مأخوذاً بالمتر. وهناك طرائق أخرى لتقييم البدانة تتضمن سماكة الطية الجلدية وقياس الكثافة والتصوير المقطعي المحوسب (CT) والتصوير بالرنين المغناطيسي (MRI) والمعاوقة الكهربائية ونسبة محيط الخصر إلى محيط الورك (W/ H Ratio).[2]

يتراوح مؤشر كتلة الجسم الوسطي عند الذكور والإناث عموماً بين 19 و26 كغ/ م^2، وعند مؤشر كتلة الجسم ذاته نجد أنّ النساء لديهن نسيج دهني أكثر من الذكور.[2] واستناداً إلى بيانات حاسمة من المراضة الواقعية اعتُبر مؤشر كتلة الجسم أكبر من 30 عتبة للبدانة عند الرجال والنساء، كما أثبتت الدراسات أنّ الأمراض القلبية الوعائية تزداد مع زيادة مؤشر كتلة الجسم فوق 25. [2]

ويمكن تصنيف مستوى الخطورة استناداً إلى قيمة مؤشر كتلة الجسم كما يلي:[2]

مؤشر كتلة الجسم 20– 25 كغ/م^2 منخفض جداً

مؤشر كتلة الجسم 25– 30 كغ/م^2 منخفض

مؤشر كتلة الجسم 30– 35 كغ/م^2 معتدل

مؤشر كتلة الجسم 35– 40 كغ/ م^2 مرتفع

مؤشر كتلة الجسم >40 كغ/ م^2 مرتفع جداً

علاقة البدانة بالأمراض القلبية الوعائية:

اعتبرت الجمعية الأمريكية لمرضى القلب البدانة كعامل مستقل،[112] كما صنّف مؤتمر باتيسد السابع والعشرون البدانة كعامل خطر فئة ثانية،[113] وباعتبار أمراض القلب الوعائية متعددة الأسباب فعوامل الخطر إما أن تكون مسببات بدئية (مثل كولسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة (LDL)) أو أن تكون مُيسِّرة للمرض (مثل ارتفاع الضغط الشرياني والداء السكري والبدانة).[114]

هناك عدة تغيرات فيزيولوجية واستقلابية تترافق مع البدانة وتساهم في زيادة خطورة المرض القلبي الوعائي ومنها المقاومة للأنسولين والنمط الثاني من الداء السكري واضطراب شحميات الدم، كانخفاض البروتينات الشحمية عالية الكثافة (HDL) وارتفاع الصميم البروتيني B، وارتفاع الضغط الشرياني الانقباضي والانبساطي وضخامة البطين الأيسر واعتلال وظيفة الأعصاب الودية واعتلال البطانة.[115]

وعند أيّ قيمة لمؤشر كتلة الجسم فإنّ خطورة الأمراض القلبية الوعائية تزداد عند الرجال والنساء مع زيادة النسيج الدهني البطني (البدانة البطنية) أي زيادة نسبة محيط الخصر إلى محيط الورك،[116] حيث تزداد نسبة المراضة والوفاة بالأمراض القلبية الوعائية مع زيادة البدانة البطنية.[117]

تقييم التصلب العصيدي

وردت إمراضية التصلب العصيدي سابقاً كما ورد دور البروتينات الشحمية عموماً في إحداثه والتي استُخدمت حتى الآن في تقييمه، فقد كان قياس الكوليسترول الكلّي وكوليسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة (LDL-C) وكوليسترول البروتينات الشحمية عالية الكثافة (HDL-C) وثلاثيات أسيل الغليسرول (TAG) هي المعتمَدة في استقصاء أمراض القلب الوعائية،[7] كما استُخدم وبشكلٍ أقل الصميم البروتيني B لتقييم التصلّب العصيدي،[9] وكان التركيز الأقوى على كوليسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة (LDL-C) كهدفٍ علاجي عند مرضى اضطراب الشحميات أو مرضى التصلب العصيدي.[6] كما أظهرت الأبحاث أهمية المستوى المصلي للبروتين الارتكاسي –C كقيمة تنبؤية للحوادث القلبية الوعائية.[8]

أهمية كوليسترول المصل خارج البروتينات الشحمية عالية الكثافة (HDL) في تقييم التصلب العصيدي:

أوصت قائمة علاج البالغين الثالثة التابعة لبرنامج التعليم الوطني الأمريكي حول الكولسترول باعتماد كولسترول المصل خارج البروتينات الشحمية عالية الكثافة "non-HDL-C" كقيمة تنبؤية للأمراض القلبية الوعائية وأفضل من الواصمات التي وردت،[6] و هو عبارة عن مجموع كوليسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة (LDL) والبروتينات الشحمية متوسطة الكثافة (IDL) والبروتينات الشحمية وضيعة الكثافة (VLDL).

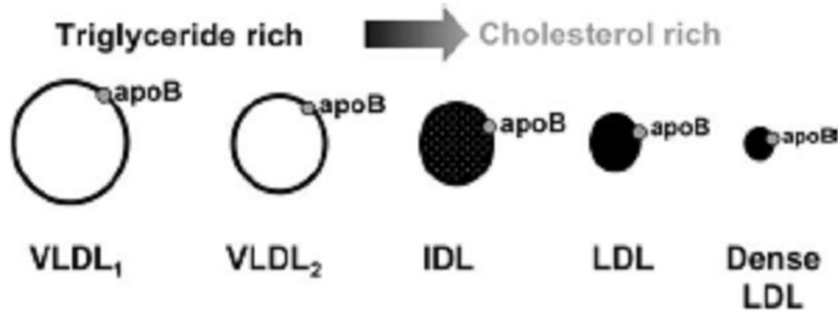
عندما ترتفع ثلاثيات أسيل الغليسرول (TAG) فوق 150ملغ/د.ل، فإنّ كولسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة (LDL) يصبح غير كافٍ للتنبؤ بخطورة التصلب العصيدي، فثلاثيات أسيل الغليسرول تُحمل من قبل البروتينات الشحمية وضيعة الكثافة (VLDL) وتزداد قيمتها بزيادة ثلاثيات أسيل الغليسرول كما تزداد بقاوة البروتينات الشحمية وضيعة الكثافة (البروتينات الشحمية متوسطة الكثافة (IDL)).[10]

ولتحسين قياس الجزيئات المولّدة للعصيدة في حالة ارتفاع ثلاثيات أسيل الغليسرول، يجب إضافة كولسترول البروتينات الشحمية وضيعة الكثافة ومتوسطة الكثافة إلى كولسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة.

والمثال الأقوى لحالة زيادة ثلاثيات أسيل الغليسرول (TAG) هي مرضى النمط الثاني من الداء السكري حيث ترتفع عند هؤلاء المرضى ثلاثيات أسيل الغليسرول وبالتالي البروتينات

الشحمية الحاملة لها (البروتينات الشحمية وضيعة الكثافة (VLDL) والبروتينات الشحمية متوسطة الكثافة (IDL)).[11]

من جهةٍ أخرى، تملك البروتينات الشحمية الحاوية للصميم البروتيني B تأثيراً مباشراً مولِّداً للعصيدة.[9] فهي تساهم في اعتلال البطانة وتدخل في لويحة التصلب العصيدي[118] وبالتالي لها دور هام في الأمراض الإكليلية (وقد ورد دورها سابقاً) (الشكل 6)، لذا فإنّ قياسها جميعاً ضروري لتقييم تلك الأضرار وتجمعها قيمة كولسترول المصل خارج البروتينات الشحمية عالية الكثافة (Non-HDL-C).



الشكل 6: تملك جميع البروتينات الشحمية الحاوية للصميم البروتيني B القدرة على اختراق جدار الوعاء الدموي لتساهم في إحداث لويحة التصلب العصيدي.[119] (Triglyceride rich: غنية بثلاثيات أسيل الغليسرول، Cholesterol rich: غنية بالكولسترول، Apo B: الصميم البروتيني B، VLDL: البروتينات الشحمية وضيعة الكثافة، IDL: البروتينات الشحمية متوسطة الكثافة، LDL: البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة).

الجزء العملي

الأهداف

نظراً لأهمية التصلّب العصيدي وانتشاره، ومحاولَةً لتأكيد توصيات قائمة علاج البالغين الثالثة التابعة لبرنامج التعليم الوطني الأمريكي حول الكولسترول (ATP III) باعتماد كولسترول المصل خارج البروتينات الشحمية عالية الكثافة (Non-HDL-C) كقيمة تنبّؤية مستقلّة لأمراض القلب الوعائية، فقد أُجري هذا البحث **بهدف:**

البحث عن العلاقة بين كوليسترول المصل خارج البروتينات الشحمية عالية الكثافة وواصمات عصيدية أخرى عند السوريات المصابات بالنمط الثاني من الداء السكري وغير المصابات به، وذلك من أجل التحقق من إمكانية اعتماده كقيمة تنبؤية وهدف علاجي عند المصابات باضطراب شحميات الدم، لما لهذا الاضطراب من دور في تهديد حياتهن بالمضاعفات القلبية الوعائية.

الطرائق

نوع الدراسة: دراسة مقطعية مستعرضة.

مكان وتاريخ الدراسة: جُمعت العينات من عيادة الغدد وعيادة سحب الدم وشعبة الأمراض الباطنة في مشفى المواساة، وذلك من بداية شهر تشرين الثاني 2008 إلى نهاية شهر أيار 2009. كما أُجريت المعايرات في المخبر المركزي لمشفى المواساة.

النواحي الأخلاقية: أُجيزت الدراسة من لجان قسم الطب المخبري وكلية الطب البشري وجامعة دمشق، كما تمّ الحصول على موافقات خطية مستنيرة من جميع السيدات المشارِكات في الدراسة (الملحق 1).

المشارِكات والمجموعات: شاركت في هذه الدراسة مجموعة من النساء تضم 146 سيدة، وتمّ تقسيم المشارِكات إلى مجموعتين:

1- تشكلت المجموعة الأولى من 78 سيدة غير مصابة بالداء السكري تراوحت أعمارهنّ بين 21 و80 عاماً مع متوسط قدره 50 ± 11.09، وكان عدد المصابات بأمراض قلبية وعائية منهنّ سبع سيدات (بنسبة 4.8%) تراوحت أعمارهنّ بين 42 و60 عاماً مع متوسط قدره 49 ± 5.74، وعدد السيدات غير المصابات 71 سيدة (بنسبة 48.6%) تراوحت أعمارهنّ بين 21 و80 عاماً مع متوسط قدره 50.1 ± 11.51.

2- ضمّت المجموعة الثانية 68 سيدة مصابة بالداء السكري تراوحت أعمارهنّ بين 35 و80 عاماً مع متوسط قدره 56.82 ± 10.14، وكان عدد المصابات بأمراض قلبية وعائية منهنّ 19 سيدة (بنسبة 13%) تراوحت أعمارهنّ بين 36 و75 عاماً مع متوسط قدره 58.74 ± 9.43، وعدد السيدات غير المصابات 49 سيدة (بنسبة 33.6%) تراوحت أعمارهنّ بين 35 و80 عاماً مع متوسط قدره 56.08 ± 10.4.

الفحص والاستبيان: تمّ استجواب المريضات حسب الاستبيان (الملحق 2)، واستُبعدت المريضات اللواتي لديهنّ أمراض كلوية أو كبدية سواءٌ بالقصة السريرية أو بزيادة مستوى

إنزيم ناقلة أمين الألانين والكرياتينين وتمّ تأكيد ذلك بإجراء معايرة لكلٍّ منهما.

أُخذت قياسات الوزن والطول وتمّ حساب مؤشر كتلة الجسم (BMI) بتقسيم الوزن على مربع الطول، وقيس محيط الخصر ومحيط الورك وحُسبت النسبة بينهما.

اعتمد تشخيص الداء السكري على معايير جمعية السكري الأمريكية (ADA)[120] المقترَحة عام 2007 كما يلي:

- الشخص السوي (غير المصاب بالداء السكري): غلوكوز على الريق < 110 ملغ/د.ل وغلوكوز بعد ساعتين من اختبار تحمل السكر < 140 ملغ/د.ل.
- اضطراب السكر الصيامي: غلوكوز على الريق بين 110 و125 ملغ/د.ل.
- اضطراب تحمل السكر: غلوكوز بعد ساعتين من إعطاء 75 غ غلوكوز عن طريق الفم خلال اختبار تحمل السكر بين 140–190 ملغ/د.ل.
- الداء السكري: غلوكوز على الريق ≤ 126 ملغ/د.ل، وغلوكوز بعد ساعتين من اختبار تحمل السكر ≤ 200 ملغ/د.ل، أو غلوكوز عينة عشوائية ≤ 200 ملغ/د.ل في وجود أعراض.[121] مع وجوب إثبات الداء السكري في يومٍ تالٍ بإعادة أحد الاختبارات الثلاثة.[120]

وبالاعتماد على القصّة المرضية تمّ تحديد وجود قصة إصابة بأمراض القلب الإكليلية أو قثطرة إكليلية وبناءً على ذلك تمّ تقسيم المجموعات السابقة.

اعتيان الدم والاختبارات: طُلب من المريضات الصيام مدّة 14 ساعة وفي الساعة الثامنة والنصف من صباح اليوم التالي أُخذ 10 سم3 دم من كلٍّ منهنّ في أنابيب جافة.

بعد سحب الدم تمّ تثفيله خلال ساعة من جمعه والحصول على المصل، قُسِّم مصل كلّ مريضة إلى ثلاثة أقسام: الأول لمعايرة الصميم البروتيني B والثاني لمعايرة الأنسولين والثالث لمعايرة الغلوكوز وثلاثيات أسيل الغليسرول (TAG) والكولسترول الكلي وكولسترول البروتينات الشحمية عالية الكثافة (HDL) وإنزيم ناقلة أمين الألانين والكرياتينين والبروتين الارتكاسي C. واستُخدمت نتائج المعايرات لحساب قيمة كلّ من كوليسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة (LDL) ومقاومة الأنسولين.

حُفظت العينات في مجمّدة بدرجة حرارة –70 درجة مئوية في مشفى المواساة حتى إجراء المعايرات.

العمل المخبري: أُجريت التحاليل باستخدام الأجهزة التالية :

- جهاز إليزا (ELISA) لمعايرة الأنسولين.
- مقياس الطيف الضوئي لمعايرة الصميم البروتيني B.
- جهاز تحليل كيمياء سريرية آلي لمعايرة سكر الدم والكولسترول الكلّي وثلاثيات أسيل الغليسرول وكولسترول البروتينات الشحمية عالية الكثافة وإنزيم ناقلة أمين الألانين والكرياتينين والبروتين الارتكاسي C.

أُجريت المعايرات حسب المبادئ التالية:

1. معايرة غلوكوز الدم:

تمّت معايرة سكر الدم اعتماداً على طريقة لونية إنزيمية. وفقاً للمبدأ التالي:

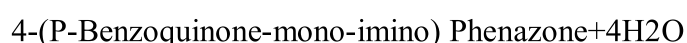
يؤكسَد الغلوكوز بوجود إنزيم أكسيداز الغلوكوز (GOD) والبيروكسيداز لينتج الغلوكونات وبيروكسيد الهيدروجين، يتفاعل الفينول و4- أمينو أنتي بيرين مع بيروكسيد الهيدروجين لإنتاج صباغ كينونمين:



$$\text{Glucose} + O_2 \xrightarrow{GOD} H_2 \text{ Gluconate} + H_2O_2$$



$$2H_2O_2 + \text{Phenol} + \text{4-aminoantipyrine} \xrightarrow{Peroxidase}$$



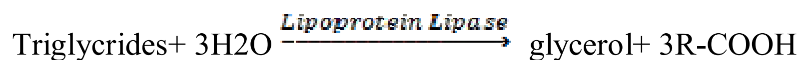
4-(P-Benzoquinone-mono-imino) Phenazone+4H2O

تُقاس شدة اللون الناتج عند طول موجة 505 نانومتر وهي تتناسب مع تركيز الغلوكوز في العينة.[122]

2. معايرة ثلاثيات أسيل الغليسرول (TAG):

تُحلمه ثلاثيات أسيل الغليسرول إلى غليسرول وحموض دهنية حرة بواسطة إنزيم ليباز البروتين الشحمي (LPL). وبوجود أدينوزين ثلاثي الفوسفات (ATP) وإنزيم كيناز الغليسرول (GK) يُقلب الغليسرول إلى غليسرول -3- فوسفات، الذي يُؤكسَد بإنزيم أكسيداز غليسروفوسفات (GPO) ليعطي بيروكسيد الهيدروجين.

ينتج عن تفاعل الناتج المؤكسد من ADPS (N-Ethyl-N-(3-Sulfopropyl)-3-methoxyaniline) و4− أمينوفينازون بوجود البيروكسيداز (POD) وبيروكسيد الهيدروجين صباغاً ورديّ اللون:











تُقاس شدة اللون عند طول موجة 550 نانومتر. حيث تتناسب مع تركيز ثلاثيات أسيل الغليسرول (TAG) في العينة.[123]

3. معايرة الكولسترول الكلي:

يُحلمه الكوليسترول المؤستر إلى كولسترول وحموض دهنية حرّة بواسطة إنزيم إستراز الكولسترول. بوجود الأكسجين وأكسيداز الكولسترول، يُحوّل الكولسترول إلى 4−كولستينون وبيروكسيد الهيدروجين.

ينتج عن تفاعل الناتج المؤكسد من ADPS و4−أمينوفينازون بوجود البروكسيداز(POD) صباغ ورديّ اللون:







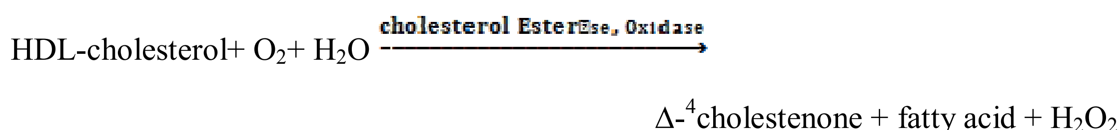


تُقاس شدة اللون الناتج عند طول موجة 550 نانومتر، وكثافته تتناسب مع تركيز الكولسترول في العينة.[123]

4. معايرة كولسترول البروتينات الشحمية عالية الكثافة (HDL):

ترتبط أضداد البروتينات الشحمية-B الإنسانية إلى البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة (LDL) والبروتينات الشحمية وضيعة الكثافة (VLDL) والدقائق الكيلوسية. هذه المعقدات (ضد-مستضد) تعيق التفاعل الإنزيمي التالي الذي يتضمن تفاعل إستراز الكولسترول (CHE) وأكسيداز الكولسترول (CHO) مع كولسترول البروتينات الشحمية عالية الكثافة (HDL) فقط. يتفاعل بيروكسيد الهيدروجين الناتج عن التفاعل السابق مع (ن-إيتيل-ن-(2-هيدروكسي-3-سلفوبروبيل)-3.5-ديميتوكسي-4-فلوروانليلين، سلفات الصوديوم) (F-DAOS) و4-أمينوأنتي بيرين (4-AAP) بوجود البيروكسيداز (POD) فينتج معقد أزرق اللون:







يُقاس امتصاص اللون عند طول موجة 593 نانو متر. يُحسب تركيز كولسترول البروتينات الشحمية عالية الكثافة بالمقارنة مع امتصاص عياري كولسترول البروتينات الشحمية عالية الكثافة.[124]

5. معايرة إنزيم ناقلة أمين الألانين (ALT):

يتواسط ALT نقل الأمين من الألانين الميسّر إلى ألفا-كيتوغلوتارات فينتج بيروفات والغلوتامات الميسّر.

يقوم إنزيم نازع هيدروجين اللاكتات (LDH) بإرجاع البيروفات وفي الوقت نفسه تتم أكسدة ثنائي نوكليوتيد النيكوتين والأدينين المختزَل ($NADH^+$) إلى ثنائي نوكليوتيد النيكوتيناميد والأدينين (NAD). تترافق الأكسدة الأخيرة بتناقص امتصاص حيث يُقاس هذا التبدل عند طول موجة 340 نانومتر وهو يتناسب مع فعالية ALT في العينة.[125]





6. معايرة الكرياتينين:

يتفاعل الكرياتينين مع حمض البيكريك في وسط قلوي ليشكل معقد أصفر برتقالي:



يُقاس امتصاص اللون الناتج عند طول موجة 500 نانومتر. وهو يتناسب مع تركيز الكرياتينين في العينة.[126]

7. البروتين الارتكاسي C (CRP):

عند مزج العينة مع الدارئ ومحلول الضد، يرتبط البروتين الارتكاسي–C بشكل نوعي مع أضداده الإنسانية ليشكل خثرات غير ذوابة تسبب تزايداً في العكر. يتم بعدها قياس درجة العكر التي تتناسب مع كمية البروتين الارتكاسي–C في العينة.[127]

8. حساب كوليسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة (LDL):

تمّ حسابها باستخدام معادلة فريدوولد التالية:[128]

كوليسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة (مغ/دل) = الكوليسترول الكلّي – (كوليسترول البروتينات الشحمية عالية الكثافة (HDL) + ثلاثيات أسيل الغليسرول (TAG)/5)

9. حساب كوليسترول المصل خارج البروتينات الشحمية عالية الكثافة (HDL):

تمّ حسابها باستخدام المعادلة التالية:

كوليسترول المصل خارج البروتينات الشحمية عالية الكثافة (مغ/دل) =

الكوليسترول الكلّي – كوليسترول البروتينات الشحمية عالية الكثافة (HDL)

10. معايرة الصميم البروتيني B:

يشكّل الصميم البروتيني B الموجود في العينة خثرات مع أضداده الموجودة في الكاشف. يتناسب مدى تشكّل الخثرات مع تركيز الصميم البروتيني B في العينة ويعطي عكراً يمكن قياسه.[129]

11- معايرة الأنسولين:

تعتمد المعايرة الكمية للأنسولين على مقايسة مناعية للمعان الكيميائي بطريقة الشطيرة (Sandwich Chemiluminescence Immunoassay).

يوجد ضد فأري وحيد النسيلة للأنسولين مغطٍّ لجسيم ممغنَط (الطور الملحي)، وضد آخر وحيد النسيلة نوعيٌّ لمحددة أخرى من جزيئة الأنسولين يرتبط مع مشتق إسوي اللمعان.

خلال فترة الحضن يرتبط الأنسولين الموجود في العياري أو العينة أو الشاهد إلى الأضداد وحيدة النسيلة الموجودة في الطور الملحي، ثم يحدث ارتباط الضد الثاني المرتبط إلى الطور الملحي، وهنا تتشكل الشطيرة فقط في حال وُجدت جزيئة الأنسولين التي تشكّل جسراً بين الضدين.

بعد الحضن تُزال المواد غير المرتبطة بالغسل، ثم تُضاف العوامل البادئة فيحدث تفاعل لمعان كيميائي ومضي، تُقاس الإشارة الضوئية وكمية الضد إسوي اللمعان المرتبط بواسطة مضخّم ضوئي كوحدات ضوئية نسبية (RLU). وهي تتناسب بشكل مباشر مع تركيز الأنسولين في العياري أو العينة أو الشاهد.[130]

12- حساب مقاومة الأنسولين (Insulin Resistance):

تمّ حساب مقاومة الأنسولين باستخدام صيغة HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment Insuline Resistance) حيث:[131]

HOMA IR= (الأنسولين الصيامي × الغلوكوز الصيامي)/ 405

وتتناسب قيمة هذه الصيغة طرداً مع مقاومة الأنسولين.[131]

التحليل الإحصائي:

أُجريت التحليلات الإحصائية المختلفة باستخدام الإصدار 18 من برنامج SPSS الإحصائي (Chicago illinois). وتمّت الاستعانة بالإصدار الرابع من برنامج graphpad prism لرسم

المخططات التوضيحية.

شملت التحليلات الإحصائية إجراء الإحصائيات الوصفية حيث تمّ التعبير عن القيم على شكل متوسط ± انحراف معياري. أُجري تحليل التباين أحادي الاتجاه (الأنوفا ANOVA) لمقارنة متوسطات المجموعات الفرعية الأربع، وأُجري اختبار الطلاب t المفرد (unpaired student t-test) لمقارنة المتوسطات بين مجموعتين. كما تمّ استخدام تقنية بيرسون (Pearson´s correlation technique) لدراسة الارتباط بين كوليسترول المصل خارج البروتينات الشحمية عالية الكثافة (Non-HDL-C) وبقية عوامل الاختطار القلبية الوعائية.

وفي آخر الخطوات الإحصائية، استُخدم تحليل التحوّف الإمدادي الثنائي (binary logistic regression analysis) لحساب نسبة الأرجحية (odds ratio) كمعيار لقياس مدى الخطورة والقدرة التنبّؤية لكلٍّ من عوامل خطورة أمراض القلب الوعائية عند السكريات المشاركات بالدراسة.

وفي كلّ التحليلات، تمّ اعتبار قيمة الاحتمالية الأقل من 0.05 ذات اعتدادٍ إحصائي، واعتُبرت نسبة الأرجحية الأكبر من الواحد ذات قيمة تنبؤية.

النتائج

يعرض الجدولان 4 و5 قيم المتوسط والانحراف المعياري لجميع المعطيات السريرية والمخبرية التي تمّ الحصول عليها في هذه الدراسة.

أظهرت التحليلات الإحصائية النتائج التالية:

–ارتفاع مشعر كتلة الجسم عند المشارِكات عموماً ويزداد عند المصابات بأمراض قلبية وعائية، وتقاربت النتائج بين السكريات وغير السكريات (الشكل 8).

–ارتفاع نسبة محيط الخصر إلى محيط الورك عند السكريات مقارنةً بغير السكريات، وخاصة عند السكريات مع إصابة قلبية وعائية (الشكل 14).

–ارتفاع قيم كلّ من مقاومة الأنسولين وثلاثيات أسيل الغليسرول (TAG) والكولسترول الكلي وكولسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة (LDL-C) ونسبة كلّ من قيمتي الكولسترول الكلي وكولسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة إلى كولسترول البروتينات الشحمية عالية الكثافة وأيضاً قيمة الصميم البروتيني B والبروتين الارتكاسي C عند السكريات عنها عند غير السكريات (الأشكال 7، 8، 9، 10)، كما زادت عند السكريات المصابات بأدواء قلبية وعائية عنها عند السكريات دون إصابة قلبية وعائية (الأشكال 11، 12، 13، 14).

الجدول (4) المعطيات السريرية والمخبرية للنساء غير السكريات المشاركات في الدراسة.

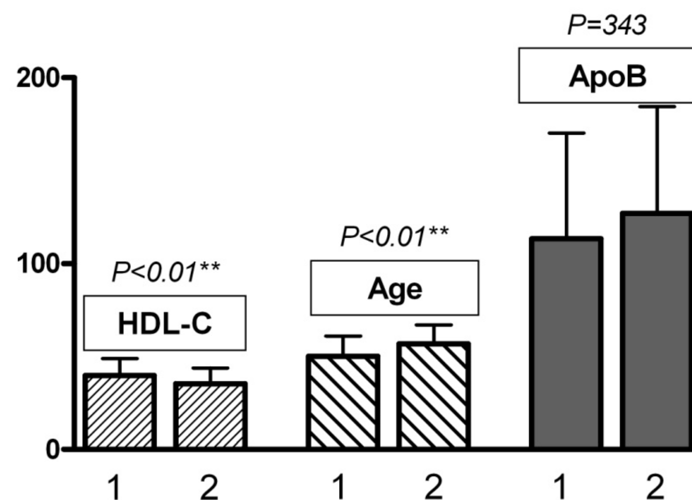
مجموعة السيدات غير المصابات بالداء السكري		
كامل المجموعة (العدد=78) (متوسط ± انحراف معياري)	غير المصابات بأمراض قلبية وعائية (العدد=71) (متوسط ± انحراف معياري)	المصابات بأمراض قلبية وعائية (العدد=7) (متوسط ± انحراف معياري)
11.09 ±50	11.51 ±50.1	5.74 ±49
5.53±30.59	5.19 ±30.11	6.88 ±35.5
0.08 ±0.84	0.08 ±0.84	0.05 ±0.84
1.68±1.61	1.72±1.57	1.24±1.92
51.84±135.4	49.39 ±133.1	73.01 ±158.7
41.31 ±183.3	39.25±179.6	45.7±221.1
9.14±39.78	9.51±39.96	3.83±38
21.04±11.43	22.02±11.79	2.62±7.7
35.75 ±116.1	34.01 ±112.7	36.75±151
40.75±143.6	38.2 ±139.7	43.09 ±183.1
56.78 ±113.5	56.47 ±116	57.57 ±87.71
1.15 ±3.06	1.51 ±2.97	0.75 ±3.94
1.36 ±4.79	1.37 ±4.7	0.94 ±5.79

الجدول (5) المعطيات السريرية والمخبرية للنساء السكريات المشاركات في الدراسة.

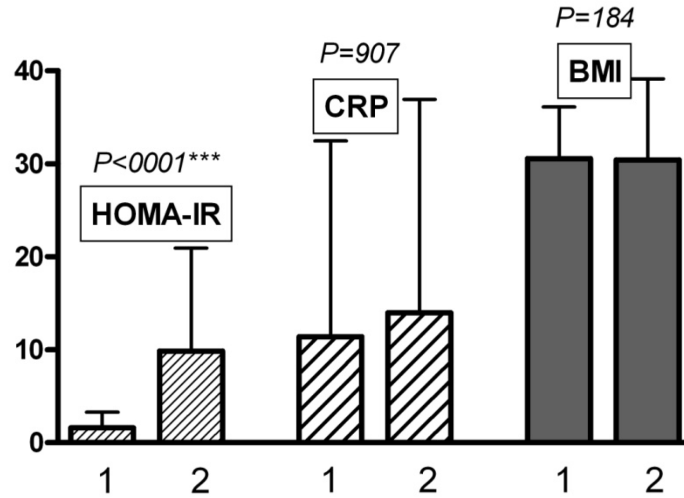
المتثابتة	مجموعة السيدات المصابات بالداء السكري		
	المصابات بأمراض قلبية وعائية (العدد=19) (متوسط ± انحراف معياري)	غير المصابات بأمراض قلبية وعائية (العدد=49) (متوسط ± انحراف معياري)	كامل المجموعة (العدد=68) (متوسط ± انحراف معياري)
العمر	9.43 ±58.74	10.4 ±56.08	10.14 ±56.82
مشعر كتلة الجسم (كغ/م^2)	12.57 ±34.79	6.02 ±28.73	8.71 ±30.43
نسبة محيط الخصر إلى محيط الورك	0.05 ±0.88	0.05 ±0.86	0.04 ±0.87
مقاومة الأنسولين	8.55 ±10.33	12.01 ±9.69	11.1 ±9.87
ثلاثيات أسيل الغليسرول (TAG) (ملغ/دل)	66.59 ±179.3	74.11 ±159.8	72.14 ±165.2
الكوليسترول الكلي (ملغ/دل)	44.72 ±188.9	44.06 ±187.1	43.91±187.6
كوليسترول البروتينات الشحمية عالية الكثافة (HDL)(ملغ/دل)	8.88 ±34.16	8.31 ±35.86	8.43 ±35.38
البروتين الارتكاسي C (مكغ/مل)	28.43 ±18.41	20.49 ±12.26	22.93 ±13.98
كوليسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة (LDL) (ملغ/دل)	34.95 ±118.5	36.14 ±118.8	35.55 ±118.8
الكوليسترول خارج البروتينات الشحمية عالية الكثافة (ملغ/دل)	41.96 ±154.7	42.07 ±151.2	41.76 ±152.2
الصميم البروتيني B (ملغ/دل)	50.92 ±128.9	60.26 ±126.3	57.44 ±127
نسبة كوليسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة إلى كوليسترول البروتينات الشحمية عالية الكثافة	1.66 ±3.6	1.18 ±3.45	1.14 ±3.5
نسبة الكوليسترول الكلي إلى كوليسترول البروتينات الشحمية عالي الكثافة	1.47 ±5.75	1.54 ±5.43	1.52 ±5.52

	المتشابهة	العمر	مشعر كتلة الجسم (كغ/م^2)	نسبة محيط الخصر إلى محيط الورك	مقاومة الأنسولين	ثلاثيات أسيل الغليسرول (TAG) (ملغ/دل)	الكوليسترول الكلي (ملغ/دل)	كوليسترول البروتينات الشحمية عالية الكثافة (HDL)(ملغ/دل)	البروتين الارتكاسي C (مكغ/مل)	كوليسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة (LDL) (ملغ/دل)	الكوليسترول خارج البروتينات الشحمية عالية الكثافة (ملغ/دل)	الصميم البروتيني B (ملغ/دل)	نسبة كوليسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة إلى كوليسترول البروتينات الشحمية عالية الكثافة	نسبة الكوليسترول الكلي إلى كوليسترول البروتينات الشحمية عالي الكثافة

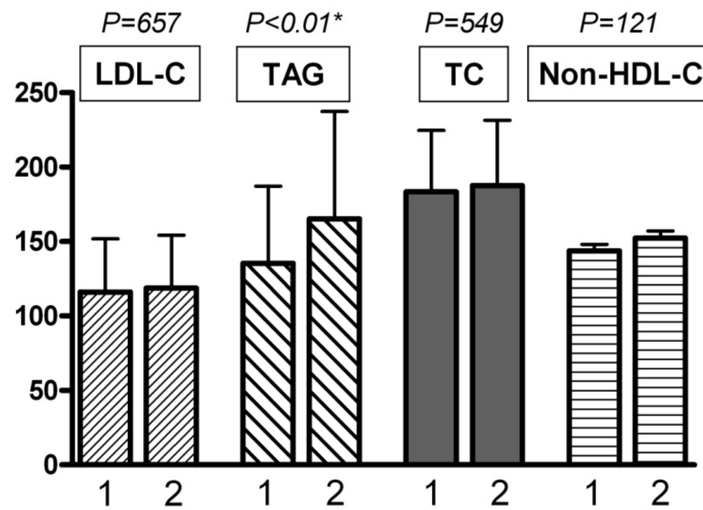
وبشكلٍ مماثل يظهر بشكل واضح ارتفاع قيمة الكوليسترول خارج البروتينات الشحمية عالية الكثافة عند السكريات مقارنة معها عند غير السكريات (الشكل 9)، وكذلك عند السكريات مع إصابة قلبية وعائية عنها عند السكريات غير المصابات بأدواء قلبية وعائية (الشكل 13). في حين يظهر انخفاض قيمة كوليسترول البروتينات الشحمية عالية الكثافة (HDL) عند السكريات عنها عند غير السكريات (الشكل 7) وخاصةً بوجود إصابة قلبية وعائية (الشكل 11).



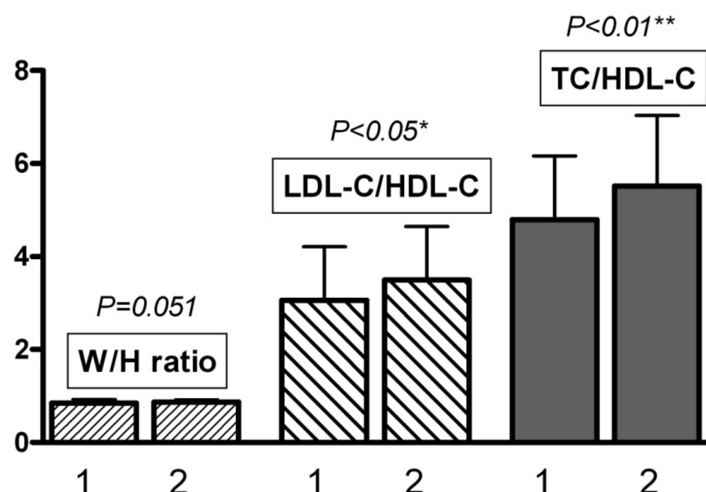
الشكل 7: مقارنة قيم الصميم البروتيني B والعمر وكوليسترول البروتينات الشحمية مرتفعة الكثافة بين السيدات غير المصابات بالداء السكري (1) و المصابات به (2) مع قيم الاحتمالية (P) حسب اختبار t المفرد.



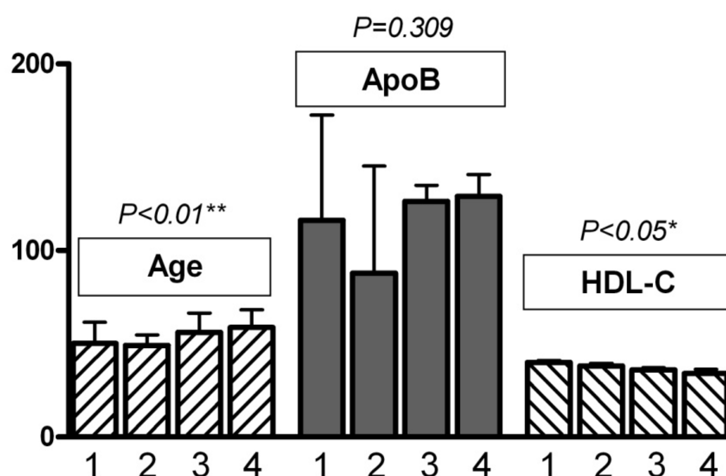
الشكل 8: مقارنة قيم مشعر كتلة الجسم والبروتين الارتكاسي C ومقاومة الأنسولين بين السيدات غير المصابات (1) بالداء السكري والمصابات به (2) مع قيم الاحتمالية (P) حسب اختبار t المفرد.



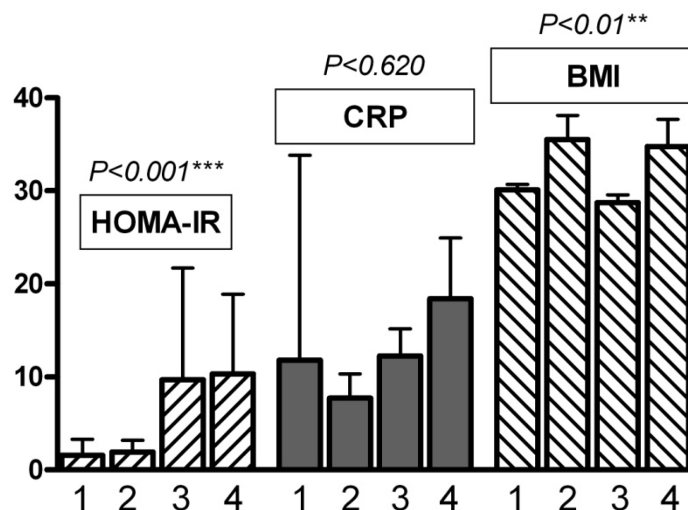
الشكل 9: مقارنة قيم الكوليسترول خارج البروتينات الشحمية عالية الكثافة والكوليسترول الكلي وثلاثيات أسيل الغليسرول والبروتينات الشحمية خفيضة الكثافة بين السيدات غير المصابات بالداء السكري (1) و المصابات به (2) مع قيم الاحتمالية (P) حسب اختبار t المفرد.



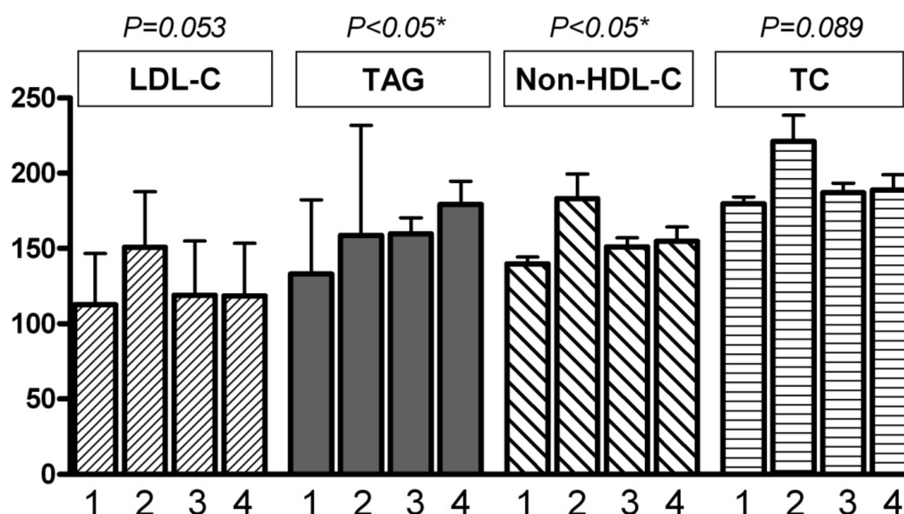
الشكل 10: مقارنة قيم نسبة كلٍّ من الكوليسترول الكلي وكوليسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة إلى كوليسترول البروتينات الشحمية عالية الكثافة ونسبة محيط الخصر إلى محيط الورك بين السيدات غير المصابات بالداء السكري (1) و المصابات به (2) مع قيم الاحتمالية (P) حسب اختبار t المفرد.



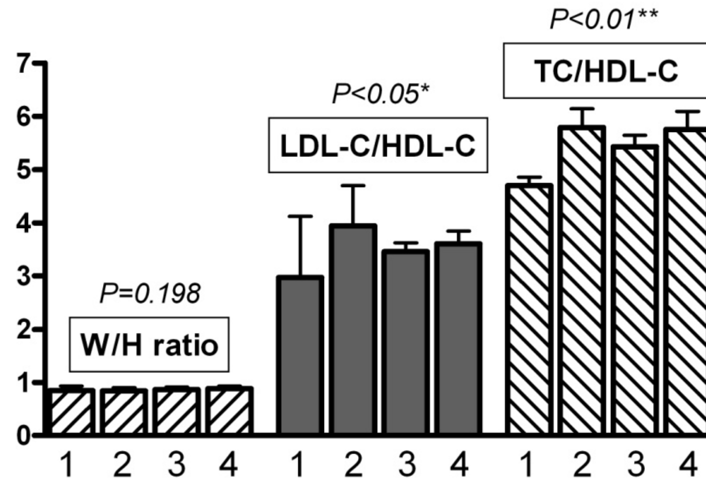
الشكل 11: مقارنة قيم الصميم البروتيني B والعمر وكوليسترول البروتينات الشحمية عالية الكثافة بين السيدات غير السكريات ودون إصابة قلبية وعائية (1) والسيدات غير السكريات ولديهن إصابة قلبية وعائية (2) والسيدات السكريات دون إصابة قلبية وعائية (3) والسيدات السكريات مع إصابة قلبية وعائية (4) مع قيم الاحتمالية (P) حسب اختبار تحليل التباين باتجاه واحد (الأنوفا).



الشكل 12: مقارنة قيم مشعر كتلة الجسم والبروتين الارتكاسي C ومقاومة الأنسولين بين السيدات غير السكريات ودون إصابة قلبية وعائية (1) والسيدات غير السكريات ولديهن إصابة قلبية وعائية (2) والسيدات السكريات دون إصابة قلبية وعائية (3) والسيدات السكريات مع إصابة قلبية وعائية (4) مع قيم الاحتمالية (P) حسب اختبار تحليل التباين باتجاه واحد (الأنوفا).

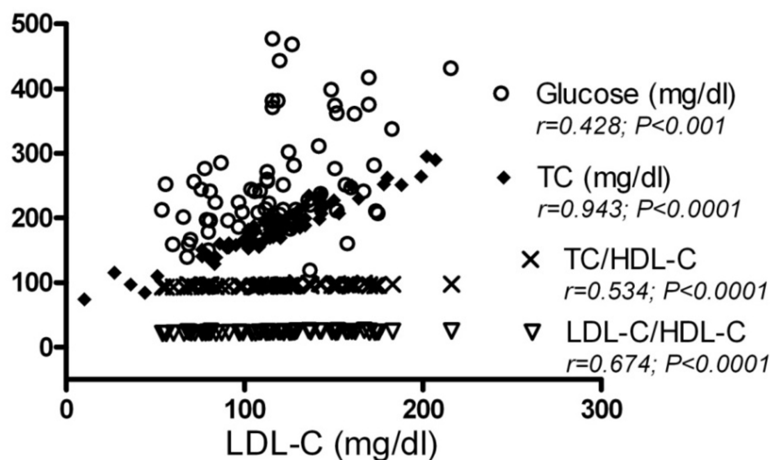


الشكل 13: مقارنة قيم الكوليسترول خارج البروتينات الشحمية عالية الكثافة والكوليسترول الكلي وثلاثيات أسيل الغليسرول وكوليسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة بين السيدات غير السكريات ودون إصابة قلبية وعائية (1) والسيدات غير السكريات ولديهن إصابة قلبية وعائية (2) والسيدات السكريات دون إصابة قلبية وعائية (3) والسيدات السكريات مع إصابة قلبية وعائية (4) مع قيم الاحتمالية (P) حسب اختبار تحليل التباين باتجاه واحد (الأنوفا).

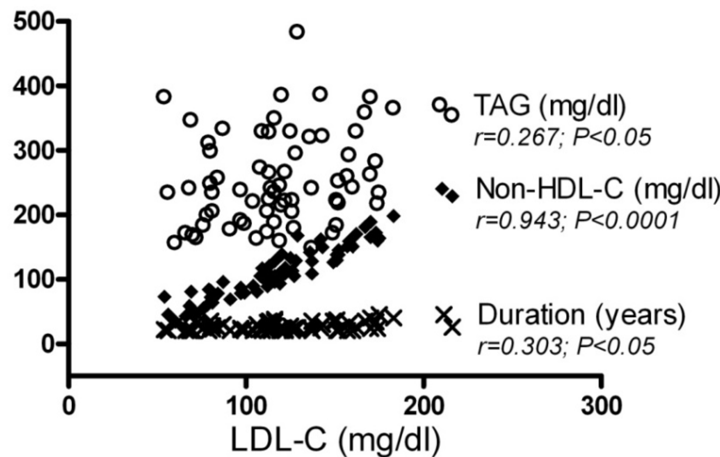


الشكل 14: مقارنة قيم نسبة كلٍّ من الكوليسترول الكلي وكوليسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة إلى كوليسترول البروتينات الشحمية عالية الكثافة ونسبة محيط الخصر إلى محيط الورك بين السيدات غير السكريات ودون إصابة قلبية وعائية (1) والسيدات غير السكريات ولديهن إصابة قلبية وعائية (2) والسيدات السكريات دون إصابة قلبية وعائية (3) والسيدات السكريات مع إصابة قلبية وعائية (4) مع قيم الاحتمالية (P) حسب اختبار تحليل التباين باتجاه واحد (الأنوفا).

وبالانتقال إلى دراسة ارتباط كوليسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة (LDL-C) مع عوامل الاختطار القلبية الوعائية تبيّن وجود ارتباط إيجابي مع كلٍّ من الغلوكوز الصيامي والكوليسترول الكلي ونسبة كلٍّ من الكوليسترول الكلي وكوليسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة إلى كوليسترول البروتينات الشحمية عالية الكثافة (الشكل 15)، وثلاثيات أسيل الغليسرول والكوليسترول خارج البروتينات الشحمية عالية الكثافة والمدة (الشكل 16) عند المشاركات السكريات جميعاً.

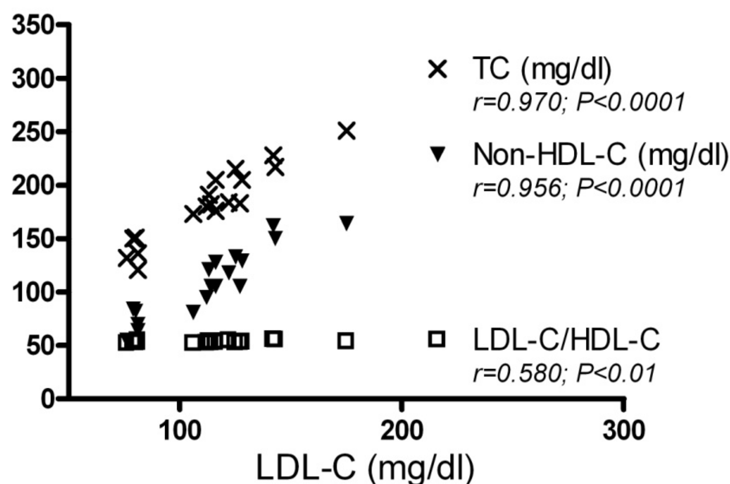


الشكل 15: الارتباط بين كوليسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة وكلٍّ من الغلوكوز والكوليسترول الكلي ونسبة كلٍّ من الكوليسترول الكلي وكوليسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة إلى كوليسترول البروتينات الشحمية عالية الكثافة عند المشارِكات السكريات جميعاً. يوضح الشكل قيم معامل الارتباط (r) وقيم الاحتمالية P حسب بيرسون (P<0.05 مُعتدٌّ بها).



الشكل 16: الارتباط بين كوليسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة وكل من ثلاثيات أسيل الغليسرول والكوليسترول خارج البروتينات الشحمية عالية الكثافة والمدة عند المشاركات السكريات جميعاً. يوضح الشكل قيم معامل الارتباط (r) وقيم الاحتمالية P حسب بيرسون (P<0.05 مُعتدٌّ بها).

كما ارتبط كوليسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة إيجابياً مع كلٍّ من الكوليسترول الكلي والكوليسترول خارج البروتينات الشحمية عالية الكثافة ونسبة كوليسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة إلى كوليسترول البروتينات الشحمية عالية الكثافة عند المشارِكات السكريات المصابات بأمراض قلبية وعائية (الشكل 17).

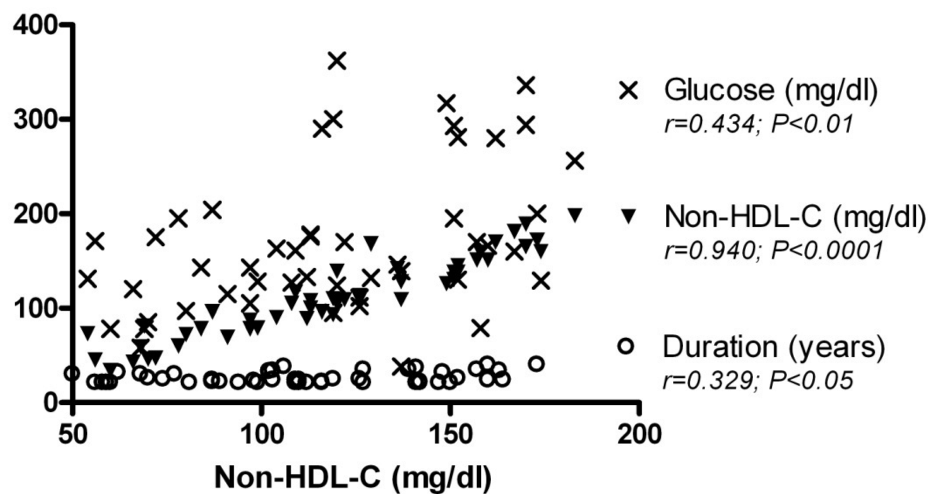


الشكل 17: الارتباط بين كوليسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة وكلٍّ من الكوليسترول الكلي والكوليسترول خارج البروتينات الشحمية عالية الكثافة ونسبة كوليسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة

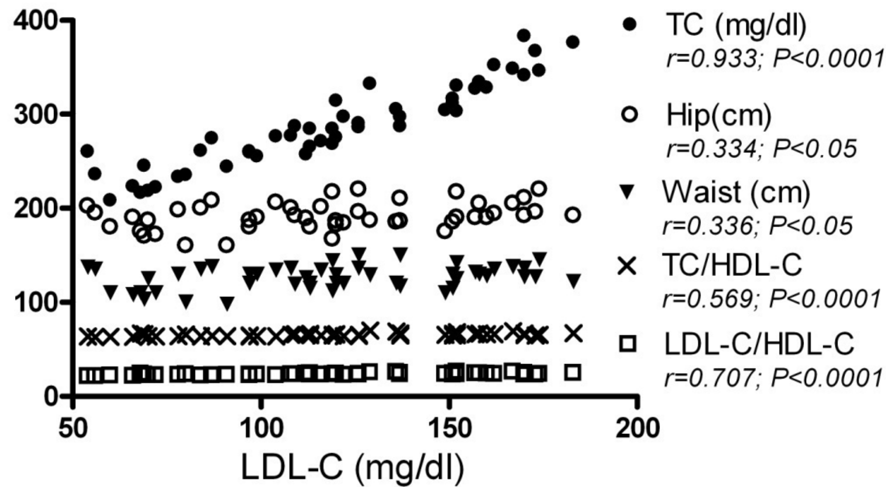
إلى كوليسترول البروتينات الشحمية عالية الكثافة عند المشارِكات السكريات المصابات بأمراض قلبية وعائية. يوضح الشكل قيم معامل الارتباط (r) وقيم الاحتمالية P حسب بيرسون (P<0.05 مُعتدٌ بها).

ويرتبط أيضاً مع الغلوكوز والكوليسترول خارج البروتينات الشحمية عالية الكثافة والكوليسترول الكلي ومحيط الخصر ومحيط الورك ونسبة الكوليسترول الكلي إلى كوليسترول البروتينات الشحمية عالية الكثافة إيجابياً عند المشارِكات السكريات غير المصابات بأمراض قلبية وعائية (الشكلان 18، 19).

وأيضاً يوجد ارتباط إيجابي بين كوليسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة وكلٍ من نسبة كل من الكوليسترول الكلي وكوليسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة إلى كوليسترول البروتينات الشحمية عالية الكثافة ونسبة محيط الخصر إلى محيط الورك وثلاثيات أسيل الغليسرول والكوليسترول خارج البروتينات الشحمية عالية الكثافة والكوليسترول الكلي عند المشاركات غير السكريات جميعاً (الشكلان 20، 21).

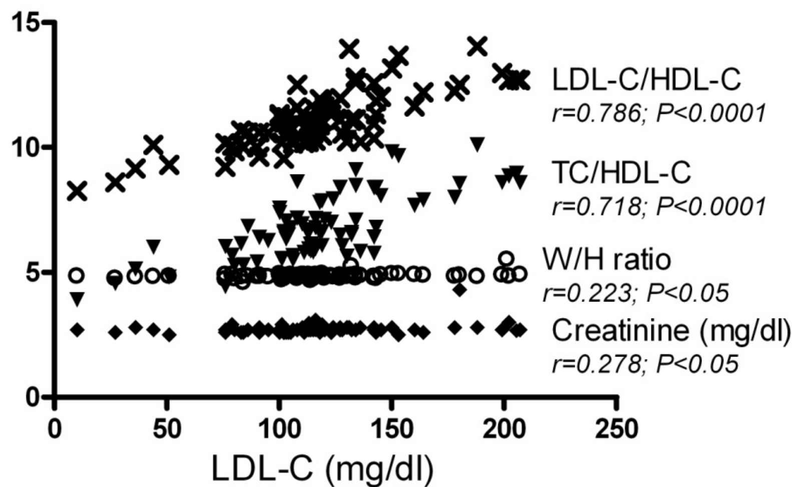


الشكل 18: الارتباط بين كوليسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة وكلٍ من الغلوكوز والكوليسترول خارج البروتينات الشحمية عالية الكثافة والمدة عند المشارِكات السكريات غير المصابات بأمراض قلبية وعائية. يوضح الشكل قيم معامل الارتباط (r) وقيم الاحتمالية P حسب بيرسون (P<0.05 مُعتدٌ بها).



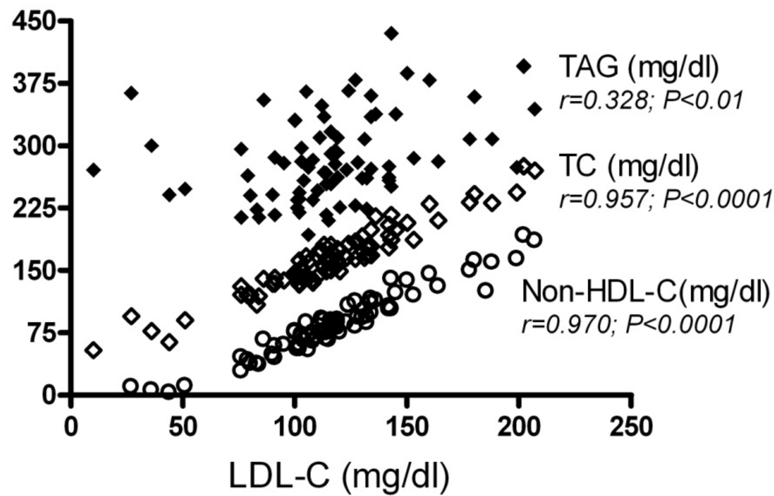
الشكل 19: الارتباط بين كوليسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة وكلٍّ من الكوليسترول الكلي ومحيط الخصر ومحيط الورك ونسبة الكوليسترول الكلي إلى كوليسترول البروتينات الشحمية عالية الكثافة عند المشارِكات السكريات غير المصابات بأمراض قلبية وعائية.

يوضح الشكل قيم معامل الارتباط (r) وقيم الاحتمالية P حسب بيرسون (P<0.05 مُعتدٌّ بها).



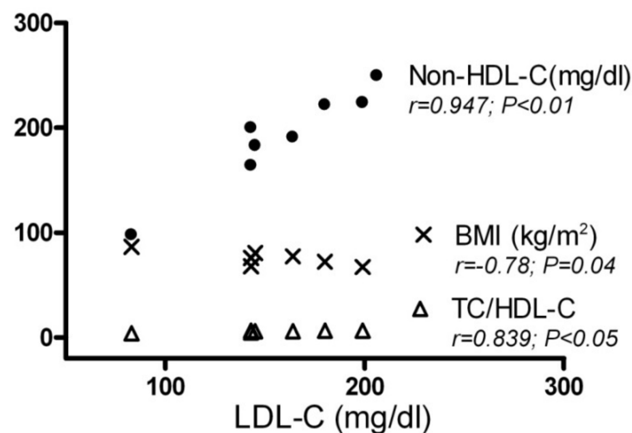
الشكل 20: الارتباط بين كوليسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة وكل من نسبة كل من الكوليسترول الكلي وكوليسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة إلى كوليسترول البروتينات الشحمية عالية الكثافة ونسبة محيط الخصر إلى محيط الورك والكرياتينين عند المشاركات غير السكريات جميعاً.

يوضح الشكل قيم معامل الارتباط (r) وقيم الاحتمالية P حسب بيرسون (P<0.05 مُعتدٌّ بها).



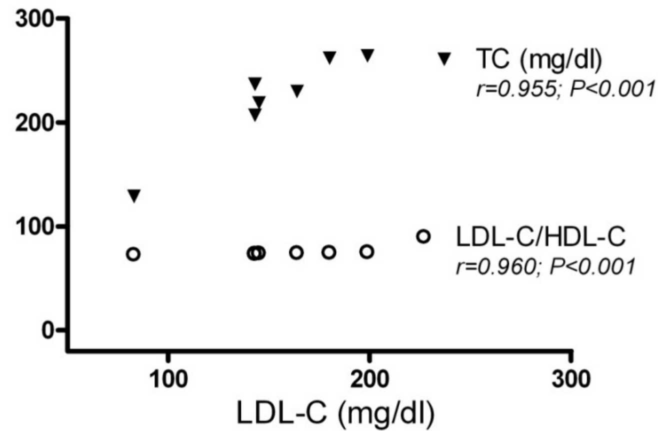
الشكل 21: الارتباط بين كوليسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة وكلٍّ من ثلاثيات أسيل الغليسرول والكوليسترول خارج البروتينات الشحمية عالية الكثافة والكوليسترول الكلي عند المشارِكات غير السكريات جميعاً.يوضح الشكل قيم معامل الارتباط (r) وقيم الاحتمالية P حسب بيرسون (P<0.05 مُعتدٌّ بها).

كما ارتبط كوليسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة إيجابياً مع كلٍّ من الكوليسترول خارج البروتينات الشحمية عالية الكثافة ونسبة الكوليسترول الكلي إلى كوليسترول البروتينات الشحمية عالية الكثافة ومشعر كتلة الجسم والكوليسترول الكلي ونسبة كوليسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة إلى كوليسترول البروتينات الشحمية عالية الكثافة عند المشارِكات غير السكريات المصابات بأمراض قلبية وعائية (الشكلان 22، 23).



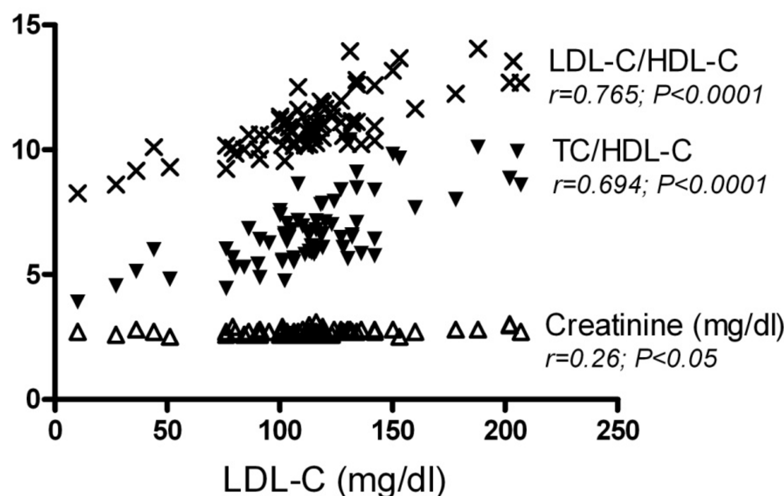
الشكل 22: الارتباط بين كوليسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة وكلٍّ من الكوليسترول خارج

البروتينات الشحمية عالية الكثافة ونسبة الكوليسترول الكلي إلى كوليسترول البروتينات الشحمية عالية الكثافة ومشعر كتلة الجسم عند المشارِكات غير السكريات المصابات بأمراض قلبية وعائية. يوضح الشكل قيم معامل الارتباط (r) وقيم الاحتمالية P حسب بيرسون (P<0.05 مُعتدٌّ بها).



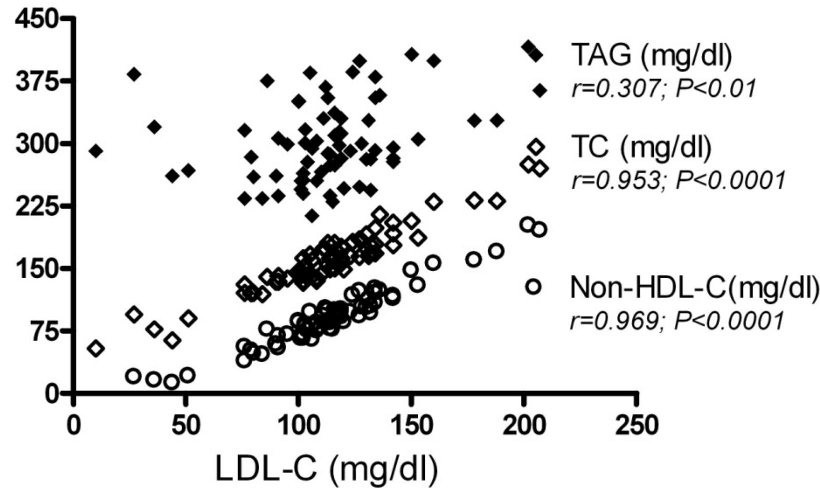
الشكل 23: الارتباط بين كوليسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة وكلٍّ من الكوليسترول الكلي ونسبة كوليسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة إلى كوليسترول البروتينات الشحمية عالية الكثافة عند المشارِكات غير السكريات المصابات بأمراض قلبية وعائية. يوضح الشكل قيم معامل الارتباط (r) وقيم الاحتمالية P حسب بيرسون (P<0.05 مُعتدٌّ بها).

وارتبط مع نسبة كلٍّ من الكوليسترول الكلي وكوليسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة إلى كوليسترول البروتينات الشحمية عالية الكثافة و ثلاثيات أسيل الغليسرول والكوليسترول خارج البروتينات الشحمية عالية الكثافة والكوليسترول الكلي إيجابياً عند المشارِكات غير السكريات غير المصابات بأمراض قلبية وعائية (الشكلان24، 25).



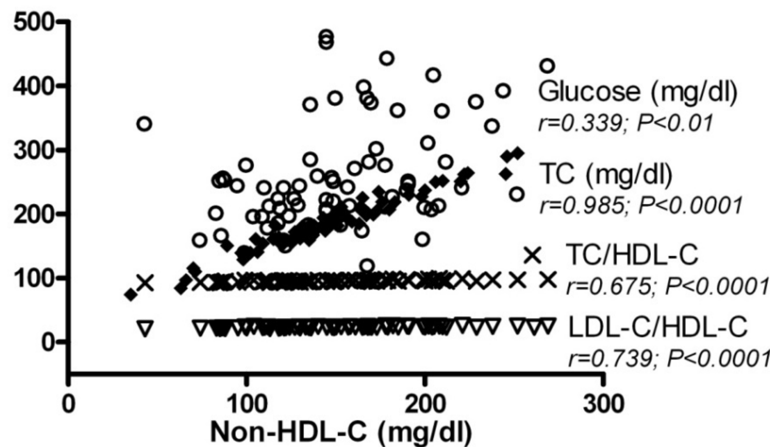
الشكل 24: الارتباط بين كوليسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة وكلٍّ من نسبة كلٍّ من الكوليسترول

الكلي وكوليسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة إلى كوليسترول البروتينات الشحمية عالية الكثافة والكرياتينين عند المشارِكات غير السكريات غير المصابات بأمراض قلبية وعائية. يوضح الشكل قيم معامل الارتباط (r) وقيم الاحتمالية P حسب بيرسون (P<0.05 مُعتدٌّ بها).



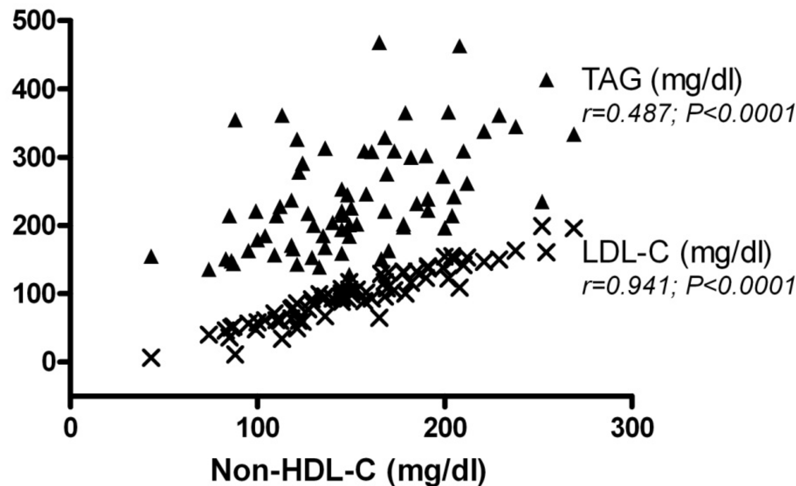
الشكل 25: الارتباط بين كوليسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة وكلٍ من ثلاثيات أسيل الغليسرول والكوليسترول خارج البروتينات الشحمية عالية الكثافة والكوليسترول الكلي عند المشارِكات غير السكريات غير المصابات بأمراض قلبية وعائية. يوضح الشكل قيم معامل الارتباط (r) وقيم الاحتمالية P حسب بيرسون (P<0.05 مُعتدٌّ بها).

وبشكلٍ مماثل عند دراسة ارتباط الكوليسترول خارج البروتينات الشحمية عالية الكثافة وكلّ من الغلوكوز الصيامي والكوليسترول الكلي وثلاثيات أسيل الغليسرول والبروتينات الشحمية خفيضة الكثافة ونسبة كل من الكوليسترول الكلي وكوليسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة إلى كوليسترول البروتينات الشحمية عالية الكثافة تظهر أيضاً كعلاقة إيجابية وذلك عند المشارِكات السكريات جميعاً (الأشكال 26، 27).



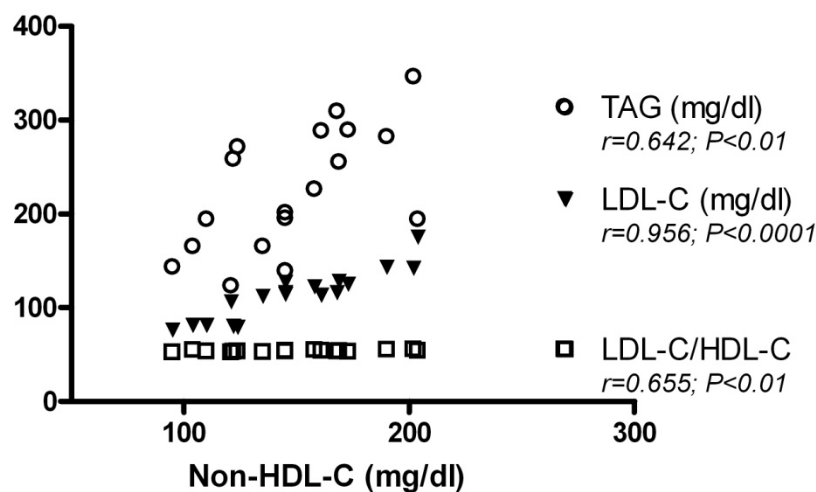
الشكل 26: الارتباط بين الكوليسترول خارج البروتينات الشحمية عالية الكثافة وكلٍ من الغلوكوز

والكوليسترول الكلي ونسبة كلٍّ من الكوليسترول الكلي وكوليسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة إلى كوليسترول البروتينات الشحمية عالية الكثافة عند المشارِكات السكريات جميعاً. يوضح الشكل قيم معامل الارتباط (r) وقيم الاحتمالية P حسب بيرسون (P<0.05 مُعتدٌّ بها).



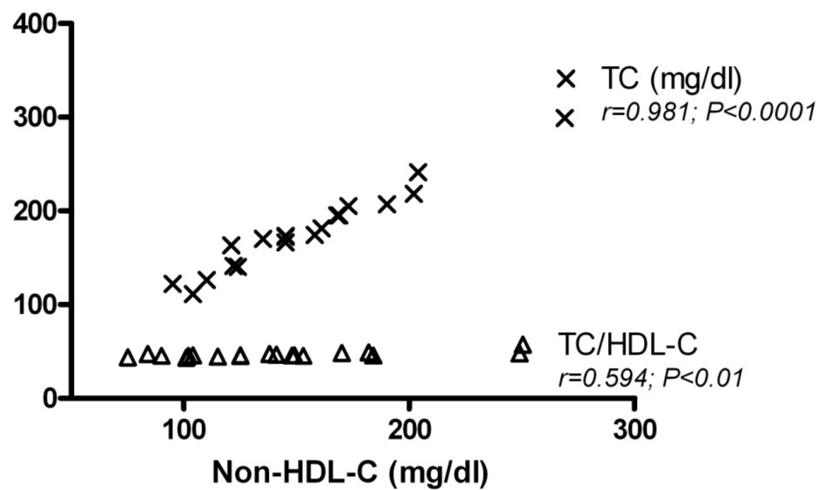
الشكل 27: الارتباط بين الكوليسترول خارج البروتينات الشحمية عالية الكثافة وكلٍّ من ثلاثيات أسيل الغليسرول وكوليسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة عند المشارِكات السكريات جميعاً. يوضح الشكل قيم معامل الارتباط (r) وقيم الاحتمالية P حسب بيرسون (P<0.05 مُعتدٌّ بها).

ويرتبط إيجابياً مع كلٍّ من كوليسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة وثلاثيات أسيل الغليسرول ونسبة كلّ من الكوليسترول الكلي وكوليسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة إلى كوليسترول البروتينات الشحمية عالية الكثافة و الكوليسترول الكلي عند المشارِكات السكريات المصابات بأمراض قلبية وعائية (الشكلان 28، 29).



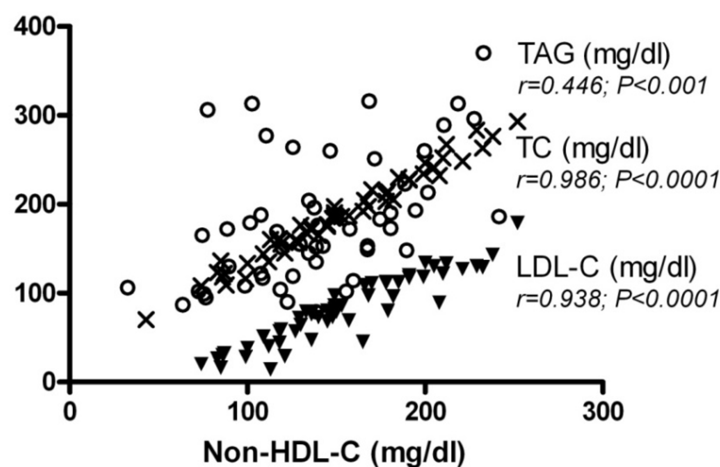
الشكل 28: الارتباط بين الكوليسترول خارج البروتينات الشحمية عالية الكثافة وكلٍّ من كوليسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة وثلاثيات أسيل الغليسرول ونسبة كوليسترول البروتينات الشحمية خفيضة

الكثافة إلى كوليسترول البروتينات الشحمية عالية الكثافة عند المشارِكات السكريات المصابات بأمراض قلبية وعائية. مع قيم معامل الارتباط (r) وقيم الاحتمالية P حسب بيرسون (P<0.05 مُعتدٌّ بها).



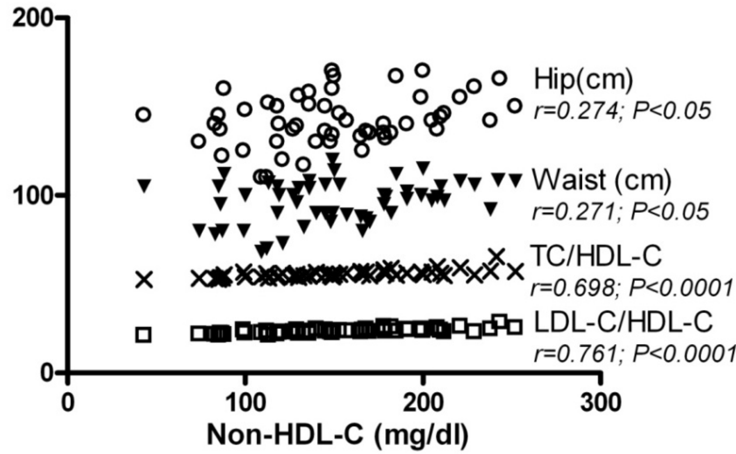
الشكل 29: الارتباط بين الكوليسترول خارج البروتينات الشحمية عالية الكثافة وكلٍّ من الكوليسترول الكلي ونسبة الكوليسترول الكلي إلى كوليسترول البروتينات الشحمية عالية الكثافة عند المشارِكات السكريات المصابات بأمراض قلبية وعائية. يوضح الشكل قيم معامل الارتباط (r) وقيم الاحتمالية P حسب بيرسون (P<0.05 مُعتدٌّ بها).

كما يرتبط إيجابياً مع كوليسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة وثلاثيات أسيل الغليسرول والكوليسترول الكلي ونسبة كلٍّ من الكوليسترول الكلي وكوليسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة إلى كوليسترول البروتينات الشحمية عالية الكثافة ومحيط الخصر ومحيط الورك عند المشارِكات السكريات غير المصابات بأمراض قلبية وعائية (الشكلان 30، 31).



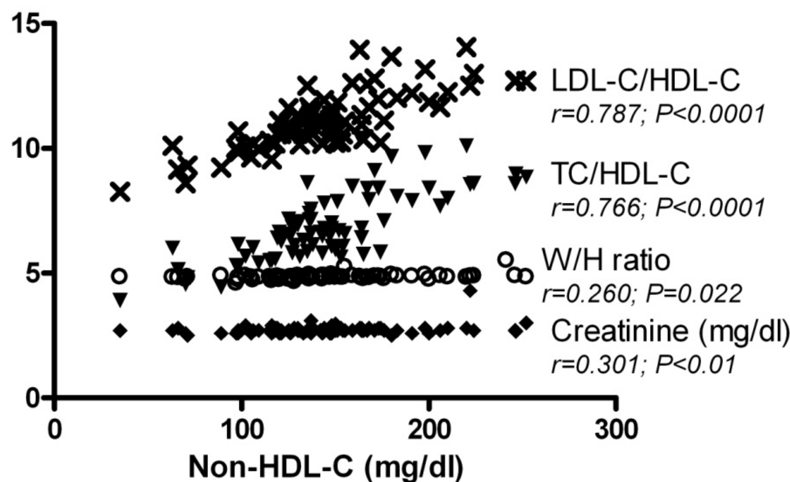
الشكل 30: الارتباط بين الكوليسترول خارج البروتينات الشحمية عالية الكثافة وكلٍّ من كوليسترول

البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة وثلاثيات أسيل الغليسرول والكوليسترول الكلي عند المشارِكات السكريات غير المصابات بأمراض قلبية وعائية. يوضح الشكل قيم معامل الارتباط (r) وقيم الاحتمالية P حسب بيرسون (P<0.05 مُعتدٌّ بها).

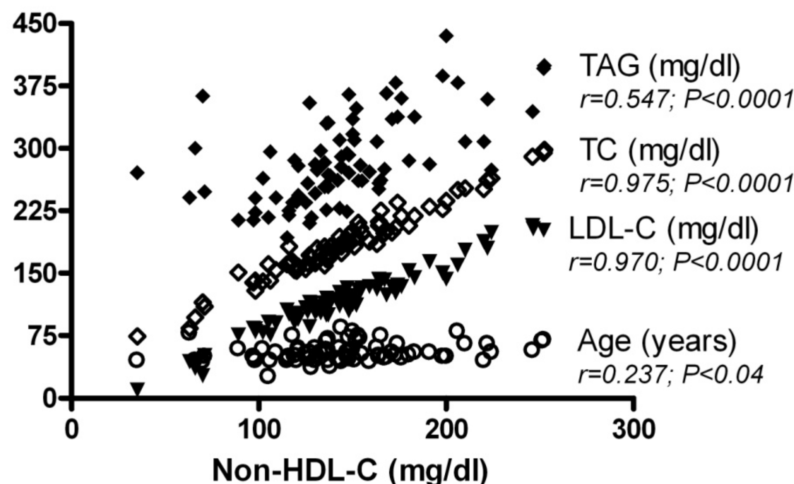


الشكل 31: الارتباط بين الكوليسترول خارج البروتينات الشحمية عالية الكثافة وكلٍّ من نسبة كلٍّ من الكوليسترول الكلي وكوليسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة إلى كوليسترول البروتينات الشحمية عالية الكثافة ومحيط الخصر ومحيط الورك عند المشارِكات السكريات غير المصابات بأمراض قلبية وعائية. يوضح الشكل قيم معامل الارتباط (r) وقيم الاحتمالية P حسب بيرسون (P<0.05 مُعتدٌّ بها).

وأيضاً ارتبط إيجابياً مع نسبة كلٍّ من الكوليسترول الكلي وكوليسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة إلى كوليسترول البروتينات الشحمية عالية الكثافة ونسبة محيط الخصر إلى محيط الورك و كوليسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة وثلاثيات أسيل الغليسرول والكوليسترول الكلي والعمر عند المشارِكات غير السكريات جميعاً (الشكلان 32، 33).



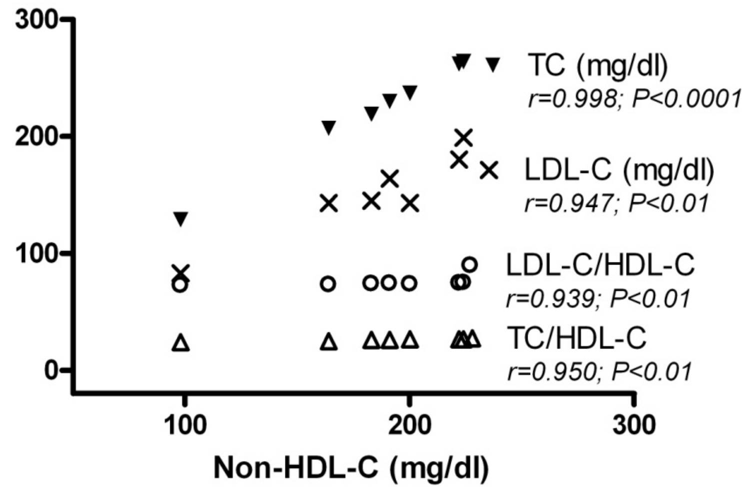
الشكل 32: الارتباط بين الكوليسترول خارج البروتينات الشحمية عالية الكثافة وكلٍّ من نسبة كلٍّ من الكوليسترول الكلي وكوليسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة إلى كوليسترول البروتينات الشحمية عالية الكثافة ونسبة محيط الخصر إلى محيط الورك والكرياتينين عند المشارِكات غير السكريات جميعاً. يوضح الشكل قيم معامل الارتباط (r) وقيم الاحتمالية P حسب بيرسون (P<0.05 مُعتدٌّ بها).



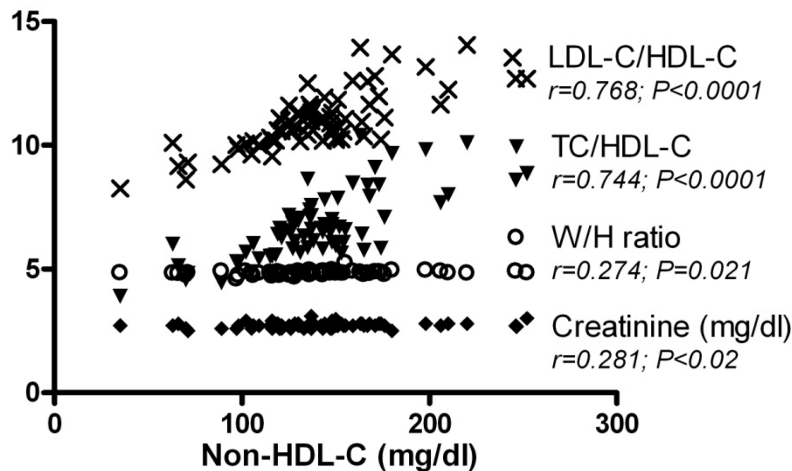
الشكل 33: الارتباط بين الكوليسترول خارج البروتينات الشحمية عالية الكثافة وكلٍّ من كوليسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة وثلاثيات أسيل الغليسرول والكوليسترول الكلي والعمر عند المشارِكات غير السكريات جميعاً. مع قيم معامل الارتباط (r) وقيم الاحتمالية P حسب بيرسون (P<0.05 مُعتدٌّ بها).

وارتبط إيجابياً مع الكوليسترول الكلي ونسبة كلٍّ من الكوليسترول الكلي وكوليسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة إلى كوليسترول البروتينات الشحمية عالية الكثافة وكوليسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة عند المشارِكات غير السكريات المصابات بأمراض قلبية وعائية (الشكل 34).

ومع نسبة كلٍّ من الكوليسترول الكلي وكوليسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة إلى كوليسترول البروتينات الشحمية عالية الكثافة ونسبة محيط الخصر إلى محيط الورك و كوليسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة وثلاثيات أسيل الغليسرول والكوليسترول الكلي والعمر عند المشارِكات غير السكريات غير المصابات بأمراض قلبية وعائية (الشكلان 35، 36).

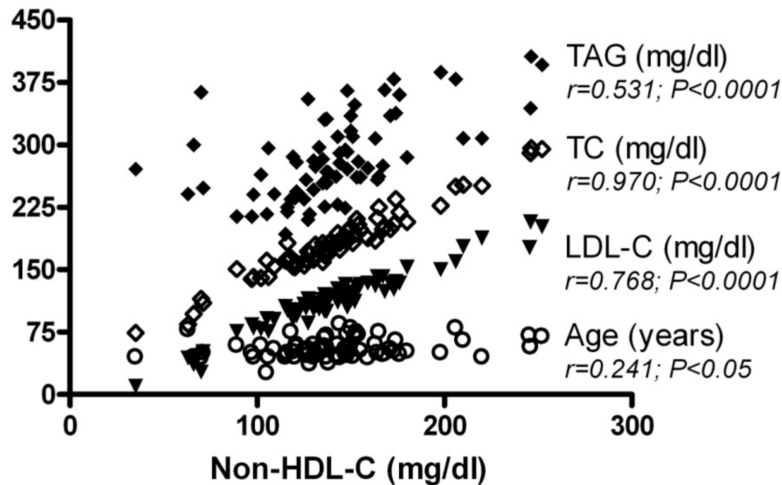


الشكل 34: الارتباط بين الكوليسترول خارج البروتينات الشحمية عالية الكثافة وكلٍ من الكوليسترول الكلي ونسبة كلٍ من الكوليسترول الكلي وكوليسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة إلى كوليسترول البروتينات الشحمية عالية الكثافة وكوليسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة عند المشارِكات غير السكريات المصابات بأمراض قلبية وعائية. يوضح الشكل قيم معامل الارتباط (r) وقيم الاحتمالية P حسب بيرسون (P<0.05 مُعتدٌ بها).



الشكل 35: الارتباط بين الكوليسترول خارج البروتينات الشحمية عالية الكثافة وكلٍ من نسبة كلٍ من الكوليسترول الكلي وكوليسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة إلى كوليسترول البروتينات الشحمية عالية الكثافة ونسبة محيط الخصر إلى محيط الورك والكرياتينين عند المشارِكات غير السكريات غير

المصابات بأمراض قلبية وعائية. يوضح الشكل قيم معامل الارتباط (r) وقيم الاحتمالية P حسب بيرسون (P<0.05 مُعتدٌّ بها).



الشكل 36: الارتباط بين الكوليسترول خارج البروتينات الشحمية عالية الكثافة وكلٍ من كوليسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة وثلاثيات أسيل الغليسرول والكوليسترول الكلي والعمر عند المشارِكات غير السكريات غير المصابات بأمراض قلبية وعائية. يوضح الشكل قيم معامل الارتباط (r) وقيم الاحتمالية P حسب بيرسون (P<0.05 مُعتدٌّ بها).

يعرض الجدول 6 نتائج تحليل التحوف الإمدادي الثنائي باستخدام احتمالية الإصابة بأمراض القلب الوعائية كمتغير غير مستقل وبعض عوامل الخطورة كمتغيرات مستقلة عند النساء المصابات بالداء السكري ونسبة الأرجحية لكوليسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة والكوليسترول خارج البروتينات الشحمية عالية الكثافة والصميم البروتيني B والكوليسترول الكلي ونسبة كوليسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة إلى كوليسترول البروتينات الشحمية عالية الكثافة عند السكريات المشاركات في هذا البحث.

الجدول 6: تحليل التحوف الإمدادي الثنائي باستخدام احتمالية الإصابة بأمراض القلب الوعائية كمتغير غير مستقل وبعض عوامل الخطورة كمتغيرات مستقلة عند النساء المصابات بالداء السكري.

العامل المنبئ	قيمة بيتا (β)	الخطأالمعياري (SE) لقيمة β	نسبة الأرجحية OR	قيمة الاحتمالية P (الاعتداد)
Non-HDL-C	0.191	0.098	1.210	0.051

LDL-C	0.016	0.032	1.016	0.623
Apo B	0.003−	0.004	0.997	0.532
LDL/HDL	1.242−	0.913	0.289	0.174
TC	0.164−	0.095	0.849	0.086

LDL-C: كولسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة؛ APO B: الصميم البروتيني B؛ Non-HDL-C: الكولسترول خارج البروتينات الشحمية عالية الكثافة؛ TC: الكولسترول الكلي؛ LDL/HDL: نسبة كولسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة إلى كولسترول البروتينات الشحمية عالية الكثافة.

أظهرت نتائج التحوّف المعروضة في الجدول 6 أنّ القيمة التنبؤية لكوليسترول المصل خارج البروتينات الشحمية عالية الكثافة بأمراض القلب الإكليلية هي الأعلى (نسبة الأرجحية (OR)=1.210) والأقرب إلى الاعتداد الإحصائي (P=0.051) مقارنةً مع بقية العوامل المعتمَدة حيث كان كوليسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة في المرتبة الثانية (نسبة الأرجحية=1.016 وقيمة P=0.623)، يليها الصميم البروتيني B (نسبة الأرجحية =0.997)، ثم الكوليسترول الكلي (نسبة الأرجحية =0.849)، ثم نسبة كوليسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة إلى كوليسترول البروتينات الشحمية عالية الكثافة (نسبة الأرجحية =0.289).

المناقشة

يستمرّ التصلب العصيدي ليكون مسبباً هاماً للمراضة والوفاة.[2] ومع انتشار الداء السكري يتزايد خطر التصلب العصيدي، فالداء السكري يسبب اضطرابات استقلابية تقود إلى تسارع تشكل لويحة التصلب العصيدي.[4] أدّى هذا إلى استمرار البحث عن القيم المنبئة بالتصلب العصيدي، واعتاد الدارسون اعتماد قيمة كوليسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة (LDL-C) كخيار أول بين تلك القيم.[6]

إلا أنّ قائمة علاج البالغين الثالثة التابعة لبرنامج التعليم الوطني الأمريكي حول الكوليسترول (ATP III) أوصت باعتماد كوليسترول المصل خارج البروتينات الشحمية عالية الكثافة (Non-HDL-C) كقيمة تنبؤية قوية ومستقلّة لأمراض القلب الوعائية وخاصةً عند مرضى السكري أو المتلازمة الاستقلابية.[6]

وفي البحث الحالي لوحظ ارتفاع قيمة كوليسترول المصل خارج البروتينات الشحمية عالية الكثافة عند المريضات السكريات مقارنةً مع غير السكريات، وعند السكريات المصابات بأدواء قلبية وعائية أكثر من السكريات دون إصابة قلبية وعائية مرافقاً لارتفاع قيم كوليسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة والكوليسترول الكلي ومشعر كتلة الجسم ومقاومة الأنسولين ونسبة كلٍّ من الكوليسترول الكلي وكوليسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة إلى كوليسترول البروتينات الشحمية عالية الكثافة، وبشكلٍ معاكس انخفضت قيمة كوليسترول البروتينات الشحمية عالية الكثافة.

وبملاحظة النتائج أيضاً تتوضح العلاقة الطردية بين كوليسترول المصل خارج البروتينات الشحمية عالية الكثافة وعوامل الخطورة الأخرى، وهذا يؤكّد توصية قائمة علاج البالغين الثالثة التابعة لبرنامج التعليم الوطني الأمريكي حول الكوليسترول (ATPIII) بأهمية الكوليسترول خارج البروتينات الشحمية عالية الكثافة كعامل خطر هام ومستقلّ في إحداث التصلب العصيدي.

لقد جاءت نتائج الدراسة الحالية متوافقة مع عدة دراسات أخرى. فعلى الصعيد المحلي كان هناك دراسةٌ[132] أُجريت عام 2008، وضّحت علاقة كوليسترول المصل خارج البروتينات الشحمية عالية الكثافة بعوامل الخطورة الأخرى، ولكن تضمّنت الذكور المصابين بالنمط الثاني من الداء السكري، ودرست العلاقة مع الإنترلوكين 6 بالإضافة إلى القيم الأخرى التي دُرِست في هذا البحث ولكن دون الصميم البروتيني B. وقد توافقت نتائج الدراستين من حيث كون نسبة الأرجحية للكوليسترول خارج البروتينات الشحمية عالية الكثافة هي الأعلى (نسبة الأرجحية=1.156 وقيمة P=0.084)، ولكن حلّ البروتين الارتكاسي C في المرتبة الثانية (نسبة الأرجحية =1.174 وقيمة P=0.595) تليه ثلاثيات أسيل الغليسرول (نسبة الأرجحية =1.010 وقيمة P=0.467).

وفي دراسة أخرى[133] أُجريت في جامعة طوكيو في اليابان عام 2004. درست علاقة كوليسترول المصل خارج البروتينات الشحمية عالية الكثافة مع قيم المتثابتات الشحمية عند اليابانيين، فكانت تلك العلاقة طردية بينه وبين الكوليسترول الكلي ($P<0.0001$) وكوليسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة ($P<0.0001$)، في حين كانت العلاقة مع كوليسترول البروتينات الشحمية عالية الكثافة أقلّ أهمية (P=0.1266)، ولم يكن هناك علاقة هامة مع الغلوكوز الصيامي (P=0.0891).

دراسة ثالثة[134] أُجريت في معهد أبحاث مِدستار ومركز واشنطن المشفوي في مدينة واشنطن عام 2002. دُرِس فيها كوليسترول المصل خارج البروتينات الشحمية عالية الكثافة

كقيمة تنبؤية للأمراض القلبية الوعائية عند مرضى النمط الثاني من الداء السكري حيث أوضحت علاقته مع مشعر كتلة الجسم والغلوكوز الصيامي والكوليسترول الكلي والأنسولين وكوليسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة وكوليسترول البروتينات الشحمية عالية الكثافة وثلاثيات أسيل الغليسرول ونسبة الكوليسترول الكلي إلى كوليسترول البروتينات الشحمية عالية الكثافة بالإضافة إلى الخضاب السكري والضغط الشرياني الانقباضي والانبساطي والفيبرينوجين، ولم تتضمّن قيم البروتين الارتكاسي C والصميم البروتيني B. نتج عنها وبشكلٍ مشابهٍ لهذا البحث زيادة تركيز كوليسترول المصل خارج البروتينات الشحمية عالية الكثافة عند مرضى الآفات الإكليلية، وكانت علاقته إيجابية مع خطورة الإصابة ($P<0.001$) مقارنةً مع قيم المنبئات الأخرى.

دراسة رابعة[135] أُجريت في قسم الكيمياء الحيوية والبيولوجيا الجزيئية في جامعة أوتونوما ببرشلونة في إسبانيا عام 2003. وهدفت إلى معرفة إمكانية استخدام الكوليسترول خارج البروتينات الشحمية عالية الكثافة والصميم البروتيني B في تصنيف اضطراب شحميات الدم عند مرضى النمط الثاني من الداء السكري، وأوضحت قوة العلاقة الإيجابية بينه وبين الصميم البروتيني B ($P<0.0005$).

تُظهر المناقشة السابقة مع نتائج الدراسة الحالية أهمية الكوليسترول خارج البروتينات الشحمية عالية الكثافة، ويمكن في هذا السياق سَوقُ المبرّرات التالية لأهميته في التنبؤ وقياس الاختطار وأفضليته على باقي المشعرات التقليدية، بما في ذلك الصميم البروتيني B وكوليسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة ونسبة كلّ من الكوليسترول الكلّي وكوليسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة إلى كوليسترول البروتينات الشحمية عالية الكثافة:

أولاً: لا تتأثر قيمة الكوليسترول خارج البروتينات الشحمية عالية الكثافة بتغير قيم ثلاثيات أسيل الغليسرول، فحسابه يتم بطرح قيمة كوليسترول البروتينات الشحمية عالية الكثافة من الكوليسترول الكلي، في حين يتم حساب كوليسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة حسب معادلة فريدوالد[128] كمايلي: كوليسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة (مغ/دل) = الكوليسترول الكلّي – (كوليسترول البروتينات الشحمية عالية الكثافة + ثلاثيات أسيل الغليسرول /5)، حيث تتأثر قيمة كوليسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة عند ارتفاع قيمة ثلاثيات أسيل الغليسرول عن 400 ملغ/دل[128] مؤديةً إلى نتائج كاذبة.

ثانياً: يحرّض كوليسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة تطوّر التصلب العصيدي،[41] إلاّ

أنّ ثلاثيات أسيل الغليسرول مولِّدة أيضاً للعصيدة الشريانية وارتفاعها يعني ارتفاع البروتينات الشحمية الحاملة لها وهي البروتينات الشحمية وضيعة الكثافة (VLDL) والبروتينات الشحمية متوسطة الكثافة (IDL)،[10] وحساب قيمة الكوليسترول خارج البروتينات الشحمية عالية الكثافة يتضمّن جميع البروتينات الشحمية السابقة وبالتالي تزداد قيمته كمنبئ بأمراض القلب الوعائية عن قيمة كلٍّ منها على حدة.

ثالثاً: يتضمّن كوليسترول المصل خارج البروتينات الشحمية عالية الكثافة جميع البروتينات الشحمية الحاوية على الصميم البروتيني B، وهي البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة (LDL) والبروتينات الشحمية وضيعة الكثافة (VLDL) والبروتينات الشحمية متوسطة الكثافة (IDL) التي تدخل جميعها في إحداث التصلب العصيدي.[9]

عند مرضى الداء السكري تزداد ثلاثيات أسيل الغليسرول (TAG) وبالتالي تزداد البروتينات الشحمية وضيعة ومتوسطة الكثافة،[4] والتي تُعتبر بحد ذاتها مولِّدة للعصيدة كما ورد في الجزء النظري، بالإضافة إلى كون البروتينات الشحمية متوسطة الكثافة تُقبَط من قبل البالعات مؤديةً لزيادة الخلايا الرغوية مسرِّعةً بذلك تشكل التصلب العصيدي.[63] كما تزداد عند مرضى الداء السكري البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة (LDL) المُعدّلة.[4]

وباعتبار قيمة الكوليسترول خارج البروتينات الشحمية عالية الكثافة تضمّ البروتينات الشحمية السابقة فإنّ ذلك يؤكّد نتيجة البحث في ارتفاع قيمته عند السكريات عنها عند غير السكريات، ويظهر ذلك في الجدول 6، حيث كانت قيمة نسبة الأرجحية له هي الأعلى بين القيم الأخرى.

النتيجة والتوصيات:

أوضحت هذه الدراسة أهمية حساب قيمة كوليسترول المصل خارج البروتينات الشحمية عالية الكثافة (N0n-HDL-C) في التنبؤ بأمراض القلب الوعائية عند النساء وخاصةً المصابات بالداء السكري، متفوقةً على قيم عوامل الخطورة الأخرى التقليدية وهي كوليسترول البروتينات الشحمية خفيضة الكثافة (LDL) والكوليسترول الكلي وثلاثيات أسيل الغليسرول (TAG) والبروتين الارتكاسي C والصميم البروتيني B.

وسيقت التوصيات التالية بناءً على ذلك:

1. تُظهر هذه الدراسة وقوّة تطابقها مع الدراسات العالمية وكونها مكمِّلة للدراسة المحلية المُجراة عند الذكور ضرورة اعتماد كوليسترول المصل خارج البروتينات الشحمية عالية الكثافة كقيمة تنبؤية بأمراض القلب الوعائية خاصةً في حال وجود عوامل خطورة كالداء السكري. وبالتالي أن يكون طلباً مخبرياً لمتابعة مرضى اضطراب شحميات الدم، سيّما وأنّ تكلفته الاقتصادية أقل وقياسه أسرع وأدق.
2. الانتباه إلى حالة زيادة البدانة في مجتمعنا خاصة عند النساء بعد سن الأربعين، فقد كانت قيمة مشعر كتلة الجسم عالية حتى عند النساء غير السكريات وغير المصابات بأمراض قلبية وعائية وضرورة إجراء التوعية المناسبة لخطورة البدانة وكيفية التخلّص منها.
3. إجراء دراسة محلّية تتابع مرضى اضطراب شحميات الدم أثناء علاجهم لمقارنة القيم التنبؤية التي ذُكِرت في هذا البحث لمعرفة أيها أفضل في متابعة المرضى أثناء العلاج.

الملحق 1: الموافقة الخطية المطّلعة المعتمَدة في هذه الدراسة.

التصريح بالموافقة

اسمي ميساء البري، وأنا أقوم ببحثٍ طبيٍّ لصالح كلية الطب.

لقد تم اختيارك للدخول في دراسةٍ أعددته عن عوامل خطورة الأمراض القلبية الوعائية عند السيدات.

الغرض من هذه الدراسة البحث عن تقييم خطورة الإصابة بأمراض القلب الوعائية باستخدام مقياسٍ جديدٍ هو الكوليسترول خارج البروتينات الشحمية عالية الكثافة. وستغطي هذه الدراسة بعض عوامل الخطورة وتقيم أهمية هذا المقياس الجديد.

عنوان الرسالة هو: **العلاقة بين كولسترول المصل خارج البروتينات الشحمية عالية الكثافة "Non-HDL-C" والواصمات العصيدية الأخرى عند السوريات المصابات بالنمط الثاني من الداء السكري وغير المصابات به.**

"والآن فإن دخولك في الدراسة طوعيٌّ بصورة كاملة، ولن تتأثر رعايتك الصحية بذلك. جميع المعلومات التي ستعطينا إياها ستكون سرية بصورة كاملة. نحن نستخدم هذه المعلومات بدون اسم مع تلك التي نحصل عليها من العديد من المشاركين الآخرين".

التاريخ　　　　　　　　　　الاسم

التوقيع

الملحق 2: شكل الاستبيان المستخدم في الدراسة.

رقم المريضة:

الاسم: العمر (سنة): الهاتف:

الحالة الاجتماعية: عازبة ☐ متزوجة ☐ عدد الحمول: الأحياء:

الوزن (كغ): الطول (م): BMI (كغ/م^2):

محيط الخصر (سم): محيط الورك (سم): النسبة:

الداء السكري: المدة (سنة): القصة العائلية:

النمط: الأول ☐ الثاني ☐ الاختلاطات: كلوية ☐ عينية ☐ عصبية ☐

المعالجة الدوائية: حمية ☐ فموية ☐ أنسولين ☐ خافضات شحوم:

الضغط الشرياني: الانقباضي (مم زئبق): الانقباضي (مم زئبق):

المعالجة الدوائية:

أمراض وعائية أخرى: 1)

2)

المعالجة الدوائية:

أمراض مرافقة أخرى: 1)

2)

المعالجة الدوائية:

الفحوص المخبرية: AST (وحدة/ل): ALT (وحدة/ل):

كرياتينين (مغ/دل): CRP (مكغ/مل): HbA_{1c} (%):

غلوكوز صائم (مغ/دل): أنسولين (μU/مل): HOMA-IR:

LDL-C(مغ/دل): HDL-C (مغ/دل): Non-HDL-C (مغ/دل):

الفحوص والملاحظات الأخرى:

استمارة رسالة الماجستير للدكتورة ميساء البري بإشراف الدكتور يوسف بركات

المراجع

1) Ross, R. The pathogenesis of atherosclerosis: A perspective for the 1990s. Nature 1993; 362:801.

2) A C Powers, H N Ginsberg, J S Flier. Diabetes Mellitus,Desorders of Lipoprotein Metabolisn and Obesity in E Braunsuald, S Hauser, A S Fauc et al, principles of Internal Medicine, McGraw_Hill Companies, 2001,21.9:2112,2245:2250.

3) Strong, JP, Malcom, GT, McMahan, CA, et al. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults. Implications for prevention from the pathobiological determinants of atherosclerosis in youth study. JAMA 1999; 281:727.

4) Smith NL, Savage PJ,Heckbert SR, Barzilay JI,Bittner VA, Kuller LH, Psaty BM:Glucose, blood pressure, and lipid control in older people with and without diabetes mellitus: the Cardiovascular Health Study. J Am Geriatr Soc2002, 50:416-423.

5) O'Brien, KD, Olin, KL, Alpers, CE, et al. Comparison of apolipoprotein and proteoglycan deposits in human coronary atherosclerotic plaques: Colocalization of biglycan with apolipoproteins. Circulation 1998; 98:519.

6) Expert Panel on Detecion, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program(NCEP) Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in aduits (Adult Treatment Panel III).JAMA.2001, 285:2486-2496.

7) Executive summary of the third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults(Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001;285:2486-2497.

8) Danesh J ,Whincup P, Walker M,et al: Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. BMJ.2000, 321:199-204.

9) Doi H, Kugiyama K, Ohgushi M et al. Remnants of chylomicron and very low density lipoprotein impair endothelium-dependent vasorelaxation. Atherosclerosis 1998;137:341-9.

10) Ballantyne CM, Andrews TC, Hsia JA, et al.ACCESS Study Group. Atorvastatin Comparative Cholesterol Efficacy and safety Study. Corelation of non-high-density lipoprotein cholesterol with apolipoprotein B: effect of 5 hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors on non-high-density lipoprotein cholesterol levels. Am J Cardiol 2001;88:265-9.

11) Garg A, Grundy SM: Management of dyslipidemia in NIDDM. Diabetes Care,1990, 13:153-169.

12) مايس ب أ. نقل الشحميات وتخزينها في: روبرت موراي، داريل جرانر، بيتر مايز، فيكتور رودويل (المحررون): هاربرز في الكيمياء الحيوية. ترجمة: د. عماد أبو عسلي د. يوسف بركات، مركز تعريب العلوم الصحية، 2006، 707:745.

13) Fazio, S, Linton, M. Failure of ACAT inhibition to retard atherosclerosis. N Engl J Med 2006; 354:1307.

14) P S Bachorik, M A Denke, E A Stein, B M Rifkind. Lipids and Dysbipoproteinemia in ; PS Bachorik, M A Denke E A Stein, etal, Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods,2005, 224:229

15) Utermann G, The Mysteries of Lipoprotein(a). Science 1989; 246: 904-910.

16) Buhman, KK, Accad, M, Novak, S, et al. Resistance to diet-induced hypercholesterolemia and gallstone formation in ACAT2-deficient mice. Nat Med 2000; 6:1341

17) Nissen, SE, Tuzcu, EM, Brewer, HB, et al. Effect of ACAT inhibition on the progression of coronary atherosclerosis. N Engl J Med 2006; 354:1253.

18) Nielsen, LB, Veniant, M, Boren, J, et al. Genes for apolipoprotein B and microsomal triglyceride transfer protein are expressed in the heart. Evidence that the heart has the capacity to synthesize and secrete lipoproteins. Circulation 1998; 98:13.

19) Raabe, M, Veniant, MM, Sullivan, MA, et al. Analysis of the role of microsomal triglyceride transfer protein in the liver of tissue-specific knockout mice. J Clin Invest 1999; 103:1287

20) Rader, DJ, Hoeg, JM, Brewer, HB Jr. Quantitation of plasma apolipoproteins in the primary and secondary prevention of coronary artery disease. Ann Intern Med 1994; 120:1012

21) Tall, AR. Plasma high density lipoproteins: Metabolism and relationship to atherogenesis. J Clin Invest 1990; 86:379.

22) Marcil, M, Yu, L, Krimbou, L, et al. Cellular cholesterol transport and efflux in fibroblasts are abnormal insubjects with familial HDL deficiency. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19:159

23) Steyrer, E, Durovic, S, Frank, S, et al. The role of lecithin:cholesterol acyltransferease for lipoprotein(a) assembly. Structural integrity of low density lipoproteins is a prerequisite for Lp(a) formation in human plasma. J Clin Invest 1994; 94:2330

24) Berge, KE, Tian, H, Graf, GA, et al. Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. Science 2000; 290:1771

25) Zioncheck, TF, Powell, LM, Rice, GC, et al. Interaction of recombinant apolipoprotein(a) and lipoprotein(a) with macrophages. J Clin Invest 1991; 87:767.

26) Oliveria Sousa M, Alia P, Pinto X; (Apolipoprotein A5 gene association with triglyceride metabolism and cardiovascular disease) Med Clin(Barc).2008 May 31;130(20):787-93.

27) Sniderman AD,Furberg CD, Keech A,et al; Apolipoproteins versus lipids as indices of coronary risk and as targets for statin treatment.;Lancet. 2003 Mar 1;361(9359):777-80.

28) Bhatia M, Howard SC, Clark TG, et al; Apolipoproteins as predictors of ischaemic stroke in patients with a previous transient ischaemic attack.;Cerebrovasc Dis.2006;21(5-6):323-8.

29) Hsiung GY, Sadovnick AD, Feldman H; Apolipoprotein E epsilon4 genotype as a risk factor for cognitive decline and dementia: data from the Canadian Study of Health and Aging. CMAJ. 2004 Oct 12; 171(8):863-7.

30) Stary, HC, Chandler, AB, Dinsmore, RE, et al. Definition of advanced types of atherosclerotic lesions in a histological classification of atherosclerosis: A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. Circulation 1995; 92:1355

31) Dart, AM, Lacombe, F, Yeoh, JK, et al. Aortic distensibility in patients with isolated hypercholesterolaemia, coronary artery disease, or cardiac transplant. Lancet 1991; 338:270.

32) Leeson, CP, Whincup, PH, Cook, DG, et al. Cholesterol and arterial distensibility in the first decade of life: A population-based study. Circulation 2000; 101:1533.

33) Davies MJ, Woolf, N, Rowles, PM, Pepper, J. Morphology of the endothelium over atherosclerotic plaques in human coronary arteries. Br Heart J 1988; 60:459.

34) Sata, M, Saiura, A, Kunisato, A, et al. Hematopoietic stem cells differentiate into vascular cells that participate in the pathogenesis of atherosclerosis. Nat Med 2002; 8:403.

35) Kockx, MM, De Meyer, GR, Muhring, J, et al. Apoptosis and related proteins in different stages of human atherosclerotic plaques. Circulation 1998; 97:2307.

36) Schoenhagen, P, Ziada, KM, Vince, DG, et al. Arterial remodeling and coronary artery disease: the concept of"dilated" versus "obstructive" coronary atherosclerosis. J Am Coll Cardiol 2001; 38:297

37) Clarkson, P, Celermajer, DS, Powe, AJ, et al. Endothelium-dependent dilatation is impaired in young healthy subjects with a family history of premature coronary disease. Circulation 1997; 96:3378

38) Clarkson, P, Celermajer, DS, Donald, AE, et al. Impaired vascular reactivity in insulin-dependent diabetes mellitus is related to disease duration and low density lipoprotein cholesterol levels. J Am Coll Cardiol 1996; 28:573

39) Anderson, TJ, Meredith, IT, Charbonneau, F, et al. Endothelium-dependent coronary vasomotion relates to the susceptibility of LDL to oxidation in humans. Circulation 1996; 93:1647

40) Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. The Expert Panel. Arch Intern Med 1988; 148:36

41) Skalen, K, Gustafsson, M, Rydberg, EK, et al. Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. Nature 2002; 417:750.

42) de Graaf, J, Hak-Lemmers, HL, Hectors, MP, et al. Enhanced susceptibility to in vitro oxidation of the dense low density lipoprotein subfraction in healthy subjects. Arterioscler Thromb 1991; 11:298

43) Austin, MA, King, MC, Vranizan, KM, Krauss, RM. Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. Circulation 1990; 82:495.

44) Iuliano, L, Mauriello, A, Sbarigia, E, et al. Radiolabeled native low-density lipoprotein injected into patients with carotid stenosis accumulates in macrophages of atherosclerotic plaque. Effect of vitamin E supplementation. Circulation 2000; 101:1249.

45) Hiltunen, TP, Luoma, JS, Nikkari, T, et al. Expression of LDL receptor, VLDL receptor, LDL receptor-related protein, and scavenger receptor in rabbit atherosclerotic lesions. Marked induction of scavenger receptor and VLDL receptor expression during lesion development. Circulation 1998; 97:1079

46) Podrez, EA, Febbraio, M, Sheibani, N, et al. Macrophage scavenger receptor CD36 is the major receptor for LDL modified by monocyte-generated reactive nitrogen species. J Clin Invest 2000; 105:1095

47) Klouche, M, Rose-John, S, Schmiedt, W, Bhakdi, S. Enzymatically degraded, nonoxidized LDL induces human vascular smooth muscle cell activation, foam cell transformation, and proliferation. Circulation 2000; 101:1799.

48) Witztum, JL. The oxidation hypothesis of atherosclerosis. Lancet 1994; 344:793.

49) Ricciarelli, R, Zingg, JM, Azzi, A. Vitamin E reduces the uptake of oxidized LDL by inhibiting CD36 scavenger receptor expression in cultured aortic smooth muscle cells. Circulation 2000; 102:82

50) Tsimikas, S, Brilakis, ES, Miller, ER, et al. Oxidized phospholipids, Lp(a) lipoprotein, and coronary artery disease. N Engl J Med 2005; 353:46.

51) Holvoet, P, Vanhaecke, J, Janssens, S, et al. Oxidized LDL and malondioaldehyde-modified LDL in patients with acute coronary syndromes and stable coronary artery disease. Circulation 1998; 98:1487.

52) Holvoet, P, Collen, D, Van de, Werf F. Malondialdehyde-modified LDL as a marker of

acute coronary syndromes. JAMA 1999; 281:1718.

53) James, RW, Leviev, I, Righetti, A. Smoking is associated with reduced serum paraoxonase activity and concentration in patients with coronary artery disease. Circulation 2000; 101:2252

54) Laukkanen, J, Lehtolainen, P, Gough, PJ, et al. Adenovirus-mediated gene transfer of a secreted form of human macrophage scavenger receptor inhibits modified low-density lipoprotein degradation and foam-cell formation in macrophages. Circulation 2000; 101:1091

55) Ross, R. The pathogenesis of atherosclerosis. A perspective for the 1990s. Nature 1993; 362:801.

56) Nickenig, G, Sachinidis, A, Michaelsen, F, et al. Upregulation of vascular angiotensin II receptor gene expression by low-density lipoprotein in vasular smooth muscle cells. Circulation 1997; 95:473.

57) Nickenig, G, B#umer, AT, Temur, Y, et al. Statin-Sensitive Dysregulated AT1 Receptor Function and Density in Hypercholesterolemic Men. Circulation 1999; 100:2131

58) Li, D, Mehta, JL. Antisense to LOX-1 inhibits oxidized LDL-mediated upregulation of monocyte chemoattractant protein-1 and monocyte adhesion to human coronary artery endothelial cells. Circulation 2000; 101:2889

59) Krauss, RM, Lindgren, FT, Williams, PT, et al. Intermediate-density lipoproteins and progression of coronary artery disease in hypercholesterolaemic men. Lancet 1987; 2:62.

60) Kugiyama, K, Dori, H, Takazoe, K, et al. Remnant lipoprotein levels in fasting serum predict coronary events in patients with coronary artery disease. Circulation 1999; 99:2858.

61) Masuoka, H, Kamei, S, Wagayama, H, et al. Association of remnant-like particle cholesterol with coronary artery disease in patients with normal total cholesterol levels. Am Heart J 2000; 139:305

62) Devaraj, S, Vega, G, Lange, R, et al. Remnant-like particle cholesterol levels in patients with dysbetalipoproteinemia or coronary artery disease. Am J Med 1998; 104:445.

63) Kugiyama, K, Doi, H, Motoyama, T, et al. Association of remnant lipoprotein levels with impairment of endothelium-dependent vasomotor function in human coronary arteries. Circulation 1998; 97:2519.

64) Hypertriglyceridaemia and vascular risk. Report of a meeting of physicians and scientists, University College London Medical School. Lancet 1993; 342:781.

65) Garber, AM, Avins, AL. Triglyceride concentration and coronary heart disease. Not yet proved of value as a screening test. BMJ 1994; 309:2

66) Gianturco, SH, Bradley, WA. A cellular basis for the potential atherogenicity of triglyceride-rich lipoproteins. In: Pathobiology of the Human Atherosclerotic Plaque, Slagov, S, Newman, WP III, Schaffer, SA (Eds), Springer-Verlag, New York 1990

67) Wittrup, HH, Tybjaerg-Hansen, A, Abildgaard, S, et al. A common substitution (Asn291Ser) in lipoprotein lipase is associated with increased risk of ischemic heart disease. J Clin Invest 1997; 99:1606

68) DeJager, S, Bruckert, E, Chapman, MJ. Dense low density lipoprotein subspecies with diminished oxidative resistance predominate in combined hyperlipidemia. J Lipid Res 1993; 34:295.

69) Nigon, F, Lesnik, P, Rouis, M, et al. Discrete subspecies of human low density lipoprotein are heterogeneous in their interaction with cellular LDL receptor. J Lipid Res 1991; 32:1741.

70) Rosenson, RS, Shott, S, Tangney, CC. Hypertriglyceridemia is associated with an

elevated blood viscosity Rosenson: triglycerides and blood viscosity. Atherosclerosis 2002; 161:433.

71) Shah, PK, Kaul, S, Nilsson, J, Cercek, B. Exploiting the vascular protective effects of high-density lipoprotein and its apolipoproteins: an idea whose time for testing is coming, part I. Circulation 2001; 104:2376.

72) Castelli, WP. Cardiovascular disease and multifactorial risk: Challenge of the 1980s. Am Heart J 1983; 106:1191

73) Hovingh, GK, Brownlie, A, Bisoendial, RJ, et al. A novel apoA-I mutation (L178P) leads to endothelial dysfunction, increased arterial wall thickness, and premature coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2004; 44:1429

74) Bhattacharyya, T, Nicholls, SJ, Topol, EJ, et al. Relationship of paraoxonase 1 (PON1) gene polymorphisms and functional activity with systemic oxidative stress and cardiovascular risk. JAMA 2008; 299:1265.

75) Kontush, A, Chantepie, S, Chapman, MJ. Small, dense HDL particles exert potent protection of atherogenic LDL against oxidative stress. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003; 23:1881.

76) Bobik, A. Apolipoprotein CIII and atherosclerosis: beyond effects on lipid metabolism. Circulation 2008; 118:702.

77) Sacks, FM, Alaupovic, P, Moye, LA, et al. VLDL, apolipoproteins B, CIII, and E, and risk of recurrent coronary events in the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. Circulation 2000; 102:1886.

78) Kawakami, A, Osaka, M, Tani, M, et al. Apolipoprotein CIII links hyperlipidemia with vascular endothelial cell dysfunction. Circulation 2008; 118:731

79) Loscalzo, J, Weinfeld, M, Fless, GM, et al. Lipoprotein(a), fibrin binding, and plasminogen activation. Arteriosclerosis 1990; 10:240

80) Grainger, DJ, Kemp, PR, Liu, AC, et al. Activation of transforming growth factor-ß is inhibited in transgenic apolipoprotein(a) mice. Nature 1994; 370:460

81) Paoletti, R, Gotto, AM Jr, Hajjar, DP. Inflammation in atherosclerosis and implications for therapy. Circulation 2004; 109:III20

82) Libby, P, Ridker, PM, Maseri, A. Inflammation and atherosclerosis. Circulation 2002; 105:1135

83) Berliner, JA, Navab, M, Fogelman, AM, et al. Atherosclerosis: Basic mechanisms: oxidation, inflammation and genetics. Circulation 1995; 91:2488

84) Gawaz, M, Neumann, F-J, Dickfeld, T, et al. Activated platelets induce monocyte chemotactic protein-1 secretion and surface expression of intercellular adhesion molecule-1 on endothelial cells. Circulation 1998; 98:1164

85) Szmitko, PE, Wang, CH, Weisel, RD, et al. New markers of inflammation and endothelial cell activation: Part I. Circulation 2003; 108:1917

86) Kaartinen, M, Penttila, A, Kovanen, PT. Mast cells in rupture prone areas of human coronary atheromas produce and store TNF-alpha. Circulation 1996; 94:2787

87) Rajavashisth, T, Qiao, J-H, Tripathi, S, et al. Heterozygous osteopetrotic (op) mutation reduces atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice. J Clin Invest 1998; 101:2702

88) Roberts, WL, Moulton, L, Law, TC, et al. Evaluation of nine automated high-sensitivity C-reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications. Part 2. Clin Chem 2001; 47:418

89) Kushner, I. The phenomenon of the acute phase response. Ann N Y Acad Sci 1982;

389:39

90) Libby, P. Inflammation in atherosclerosis. Nature 2002; 420:868

91) Zwaka, TP, Hombach, V, Torzewski, J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. Circulation 2001; 103:1194

92) Pasceri, V, Chang, J, Willerson, JT, Yeh, ET. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. Circulation 2001; 103:2531

93) Liuzzo, G, Biasucci, LM, Rebuzzi, AG, et al. Plasma protein acute-phase response in unstable angina is not induced by ischemic injury. Circulation 1996; 94:2373.

94) Zebrack, JS, Muhlestein, JB, Horne, BD, Anderson, JL. C-reactive protein and angiographic coronary artery disease: independent and additive predictors of risk in subjects with angina. J Am Coll Cardiol 2002; 39:632

95) Sesso, HD, Buring, JE, Rifai, N, et al. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. JAMA 2003; 290:2945.

96) Ridker, PM, Buring, JE, Cook, NR, Rifai, N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. Circulation 2003; 107:391.

97) Venugopal, SK, Devaraj, S, Yuhanna, I, et al. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. Circulation 2002; 106:1439

98) Young, JL, Libby, P, Schonbeck, U. Cytokines in the pathogenesis of atherosclerosis. Thromb Haemost 2002; 88:554

99) Mora, S, Otvos, JD, Rifai, N, et al. Lipoprotein particle profiles by nuclear magnetic resonance compared with standard lipids and apolipoproteins in predicting incident cardiovascular disease in women. Circulation 2009; 119:931.

100) JL, Olsen, Sorensen, TI. Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood. N Engl J Med 2007; 357:2329.

101) Purnell, JQ, Dev, RK, Steffes, MW, et al. Relationship of family history of type 2 diabetes, hypoglycemia, and autoantibodies to weight gain and lipids with intensive and conventional therapy in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes 2003; 52:2623.

102) Gu K,Cowie CC,Harris MI:Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults.JAMA1999,281:1291-1297 .

103) Moller, DE, Flier, JS. Insulin resistance--mechanisms, syndromes, and implications. N Engl J Med 1991; 325:938.

104) Steiner, DF, Tager, HS, Chan, SJ, et al. Lessons learned from molecular biology of insulin gene mutations. Diabetes Care 1990; 13:600

105) Bergman, RN, Finegood, DT, Ader, M. Assessment of insulin sensitivity in vivo. Endocr Rev 1985; 6:45.

106) Reaven, GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37:1595.

107) Koh, KK, Han, SH, Quon, MJ. Inflammatory markers and the metabolic syndrome insights from therapeutic interventions. J Am Coll Cardiol 2005; 46:1978.

108) Richelsen, B, Pedersen, SB. Associations between different anthropometric

measurements of fatness and metabolic risk parameters in non-obese, healthy, middle-aged men. Int J Obes Relat Metab Disord 1995; 19:169.

109) Alberti, KG, Zimmet, P, Shaw, J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. Lancet 2005; 366:1059.

110) Flodmark, CE, Lissau, I, Moreno, LA, et al. New insights into the field of children and adolescents' obesity: the European perspective. Int J Obes Relat Metab Disord 2004; 28:1189.

111) Deurenberg, P, Weststrate, JA, Seidell, JC. Body mass index as a measure of body fatness: age- and sex-specific prediction formulas. Br J Nutr 1991; 65:105

112) Baker, JL, Olsen, LW, Sorensen, TI. Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood. N Engl J Med 2007; 357:2329.

113) Eckel, RH. Obesity and heart disease: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. Circulation 1997; 96:3248

114) Garrison, RJ, Castelli, WP. Weight and thirty-year mortality of men in the Framingham Study. Ann Intern Med 1985; 103:1006.

115) Calle, EE, Thun, MJ, Petrelli, JM, et al. Body-mass-index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. N Engl J Med 1999; 341:1097

116) Kenchaiah, S, Evans, JC, Levy, D, et al. Obesity and the risk of heart failure. N Engl J Med 2002; 347:305.

117) Davos, CH, Doehner, W, Rauchhaus, M, et al. Body mass and survival in patients with chronic heart failure without cachexia: the importance of obesity. J Card Fail 2003; 9:29

118) Rapp JH, Lespine A, Hamilton RL et al. Triglyceride-rich lipoproteins isolated by selected-affinity anti-apolipoprotein B immunosorption from human atherosclerotic plaque. Arterioecler Thromb Vasc Biol 1994;14:1767-74.

119) M J Chapman, M Caslake. Non-high-density lipoprotein as a risk factor: addressing risk associated with apolipoprotein B-containing lipoproteins. European Heart Journal Supplements. 2004. 6 (Supplement A), A43-A48.

120) Selvin, E, Crainiceanu, CM, Brancati, FL, Coresh, J. Short-term Variability in Measures of Glycemia and Implications for the Classification of Diabetes. Arch Intern Med 2007; 167:1545.

121) Harris, MI. Impaired glucose tolerance in the U.S. population. Diabetes Care 1989; 12:464.

122) Trinder P, Ann. Clin, Biochem, 6, 1969, 24.

123) Trinder, C. Klin. Biochem. 8, 1970, 658.

124) Rifai, N. and Warnick, G.R, Ed. Laboratory Measurement of Lipids,Lipoproteins and Apolipoproteins AACC Press. Washington, DC, USA,1997.

125) Tietz, N.W, Fundamentals of Clinical Chemistry, W.B. Saunders Co, p 674,1982.

126) Jaffe, M, Z. Physiol.Chem. 1886, 10:391.

127) Whicher,J. C-reactive protein (CRP) in: Clinical Laboratory Diagnostics: use and assessment of clinical laboratory results ed. By Lother Thomas. 1 ed. Frankfurt Main, 1998,700:710.

128) Friedewald WT, Levy RI, and Fredickson DS: Estimation of the concentration of LDL-C in plasma, without use of the pre parative ultracentrifuge. Clin Chem, 18:499-502, 1972.

129) Rifai N. Ann Clin Lab> Science 18, 1988, 429.

130) D.Chevenne. F, Trivin. D, Porquet. Insulin assay and reference values. Dlab Melab, 25

,1999, 459:476.

131) Mathews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and B-cell function from plasma glucose and insulin concentrations in man, Diabetologia 1985; 28:412-419.

132) يوسف بركات. علاقة كوليسترول المصل خارج البروتينات الشحمية مرتفعة الكثافة بعوامل خطورة التصلب العصيدي وقيمته التنبؤية بأمراض القلب الإكليلية عند الذكور العرب السوريين المصابين بالنمط الثاني من الداء السكري. مجلة جامعة دمشق للعلوم الصحية، 2008، 24 (2)، 279:301.

133) K sugimoto, K lsobe, Y kawakami etal. The Relationship between Non-HDL-Cholesterol and Other Lipid Parameters in Japanese Subjects. Journal of Atherosclerosis and thrombosis, 2004, 12(2), 107:110.

134) Weiquanlu, Arvind K, Helaine etal. Non-HDL-C as a Predictor of Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes. Diabetes Care, 2003, 26(1), 16:23.

135) AM Wagner, E Zapico, A perez, JO Lanos. Non-HDL-C and Apolipoprotein B in the Dyslipidemic Classification of Type 2 Diabetic Patients. Diabetic Care, 2003, 26(7), 2048:2051.